Omaggio dell' autore

Dott. ERNESTO CAVAZZA

CONTRIBUTO ALLA DOTTRINA DELLA DEGENERAZIONE GRASSA

Estratto dal Policlinico, *Vol. IX-M., 1902*

ROMA
N. 6 - Via del Caravita - N. 6
1902

Dott. ERNESTO CAVAZZA

CONTRIBUTO ALLA DOTTRINA DELLA DEGENERAZIONE GRASSA

Estratto dal Policlinico, *Vol. IX-M., 1902*

ROMA
N. 6 - Via del Caravita - N. 6

1902

Istituto di Patologia Generale della R. Università di Roma
diretto dal Prof. A. Bignami

Contributo alla dottrina della degenerazione grassa

per il dott. ERNESTO CAVAZZA.

Col presente lavoro mi son proposto la revisione dell'antica dottrina di Virchow sulla degenerazione grassa, collo scopo principalmente di stabilire l'origine del grasso nei processi degenerativi, e di contribuire alla conoscenza dei caratteri differenziali fra degenerazione ed infiltrazione grassa.

I.

Per la dottrina della degenerazione grassa, come per un numero grandissimo di questioni di patologia generale e di morfologia patologica, il punto di partenza delle conoscenze veramente scientifiche si trova nei lavori di Virchow.

Come egli aveva determinato i caratteri che le varie degenerazioni hanno di comune e di speciale, e quelli che le differenziano dalle infiltrazioni, così dallo studio della degenerazione, o della metamorfosi grassa, come egli la chiamava per dare col nome stesso l'idea che il grasso è un materiale di trasformazione dell'albumina cellulare, trasse quella dottrina che ha regnato quasi senza opposizione per oltre 40 anni, e che solo in questi ultimi tempi una serie di nuovi fatti venuti in luce, hanno tentato di scuotere o di modificare.

Virchow aveva notato che in tutte le degenerazioni il prodotto che si trova negli elementi dei tessuti degenerati (grasso, glicogene, muco, ecc.),

esiste anche normalmente nell'organismo, ma che deve considerarsi come patologico, inquantochè si trova in quelle sedi dove in condizioni normali non esiste, o esiste in quantità assai scarsa.

Questo fatto però è comune alle degenerazioni e alle infiltrazioni, quindi il vero carattere differenziale che distingue i due processi è, nel concetto di Virchow, la diversa origine del prodotto che in condizioni anormali è contenuto nei tessuti: nel caso della infiltrazione esso si accumula negli organi immigrandovi da quelle parti dell'organismo in cui fisiologicamente si trova; nel caso della degenerazione invece è dovuto alla attività metabolica degli elementi cellulari.

Lo stesso Virchow aveva notato che ogni degenerazione trova corrispondenza in fenomeni fisiologici, e così, pel caso della degenerazione grassa, nella formazione del secreto grassoso delle glandole sebacee, nella produzione del cerume, nella formazione del corpo luteo dal follicolo di Graaf, nella degenerazione delle fibre dell'utero in involuzione dopo il parto, nell'arco senile della cornea, ecc.

Virchow riconosceva la difficoltà che si incontra talora nel distinguere la degenerazione dalla infiltrazione grassa, ma ne dava come caratteri differenziali:

1. Il volume dei granuli di grasso maggiore nella infiltrazione che nella degenerazione.

2. La proprietà dei granuli grassosi di confluire in grosse gocce nella infiltrazione, per cui il nucleo viene spostato alla periferia, mentre nella degenerazione essi non confluiscono o poco.

3. Le alterazioni cellulari del protoplasma e del nucleo nella degenerazione; alterazioni il cui esito può essere la *restitutio ad integrum*, ovvero la necrosi dell'elemento cellulare (necrobiosi grassosa).

4. L'origine del grasso che, nel caso della degenerazione verrebbe da una trasformazione (metamorfosi) dei proteici del protoplasma in grasso e, nel caso della infiltrazione, dal grasso preformato esistente nei comuni depositi del corpo.

Prima di sottoporre ad un esame critico le varie ricerche fatte in appoggio della dottrina di Virchow, vediamo brevemente quale valore abbiano i caratteri differenziali da lui stabiliti fra degenerazione e infiltrazione grassosa.

* * *

Il primo carattere, quello che riguarda la differenza di volume dei granuli grassosi, non ha grande valore. Infatti, anche nella infiltrazione grassa fisiologica, come ad esempio nell'assorbimento operato dall'epitelio dei villi intestinali si notano numerose e fine gocciole raccolte nella parte basale

delle cellule cilindriche (Koelliker, Ewald, Eimer, Ranvier, ecc.) Parleremo in seguito del meccanismo con cui si formano tali granuli e del loro significato.

Vi sono poi ricerche le quali dimostrano che si possono avere infiltrazioni grasse nel senso proprio della parola con granuli finissimi, e senza che vi si accompagnino alterazioni nè funzionali nè microscopiche degli elementi cellulari. Così Hansemann ha osservato in un caso di atrofia gialla acuta del fegato in un bambino le cui orine erano normali prima della morte, gli epiteli renali, e specialmente quelli dei tubuli contorti, ripieni di piccolissimi granuli di grasso, come avviene in certe nefriti. Ciò è stato riscontrato in condizioni fisiologiche nei cani e nei gatti sani da Rosenstein e recentemente da Hansemann. Quest'ultimo anzi combattè l'opinione di Ackermann, che tale infiltrazione non si possa riscontrare nell'uomo senza alterazioni cellulari concomitanti, dimostrando come ciò possa avvenire in varie condizioni: nel diabete mellito, nella polisarcia, in taluni avvelenamenti ed anche in casi in cui non vi era causa palese. In tutti questi casi non solo mancava albuminuria, ma fissando i reni in alcool, che scioglie il grasso, gli elementi apparivano del tutto normali.

Un reperto analogo è quello di Ackermann in un caso di eclampsia: gli epiteli dei glomeruli si trovavano pieni di fine gocciole adipose, disciolte le quali, non apparivano alterazioni concomitanti dimostrabili all'esame microscopico. Anche in altri organi si è trovato grasso infiltrato in finissime gocciole in condizioni normali: così ad esempio dal Lubarsch nel testicolo dell'uomo in condizioni fisiologiche in due giustiziati di 22 e di 25 anni. Questo reperto fu confermato poi da Hansemann e da Plato negli animali e nell'uomo. Così pure Sata ha riscontrato grasso in finissime gocce nella pelle, nelle glandole lacrimali, salivali e sudoripare, nel pancreas, ecc.

Da questi brevi cenni appare come questo primo carattere differenziale stabilito da Virchow fra i granuli grassosi degenerativi ed infiltrativi non abbia gran fondamento.

* * *

Anche il carattere della confluenza dei granuli grassosi non ha maggior valore; poichè se pure è vero che negli elementi del connettivo sottocutaneo e dei comuni depositi adiposi il grasso confluisce in una grossa goccia in modo che il nucleo diventa eccentrico, si addossa alla periferia ed è schiacciato dal grasso che empie e rigonfia la cellula, in altri casi in cui si tratta indubbiamente di infiltrazione i granuli grassosi rimangono separati e distinti fra loro. Ciò risulta chiaramente dalle ricerche che riferiremo intorno alle infiltrazioni da embolie grassose e da quelle sull'assor-

bimento fisiologico per opera dell'epitelio intestinale. Inoltre Lindemann in alcuni casi di avvelenamento con acido cromico, florizina, fosforo e pulegone, nel coniglio, nel cane e nella rana ha dimostrato come le goccioline adipose possano confluire in grosse goccie.

***

Quanto alle modificazioni che negli elementi degenerati si trovano a carico del protoplasma e del nucleo, dobbiamo dire che tale carattere differenziale ha veramente un valore non dubbio. Tale valore però non è assoluto inquantochè non è punto dimostrato che non possa avvenire una infiltrazione grassa in elementi già alterati precedentemente. Senza ora premettere alcuna delle conclusioni che verrò in seguito esponendo sulla base di ricerche di varî sperimentatori e mie personali, ricordo appena che esempi di infiltrazione grassa in elementi degenerati sono stati forniti da varî autori. Ricerche cliniche e sperimentali eseguite da Beneke sulle infiltrazioni che si verificano nelle embolie grassose, hanno dimostrato come gli elementi circostanti all'embolo a poco a poco attirino il grasso sotto forma di finissime goccioline, e come questi elementi mostrino le alterazioni cellulari caratteristiche della degenerazione grassa. Ciò è stato confermato dalle ricerche di Ribbert sulle embolie grassose del cuore, nelle quali le fibro-cellule muscolari striate si mostrano alterate e ripiene di finissimi granuli come nelle vere degenerazioni grasse delle fibre muscolari.

Queste brevi osservazioni dimostrano la insufficienza di questi primi criteri istologici per stabilire una diagnosi differenziale fra degenerazione e infiltrazione grassa, difficoltà che diventa anche maggiore quando sopravvengono alterazioni postmortali degli elementi infiltrati.

***

Resta ora a discutere il punto più importante della quistione, quello cioè che riguarda l'origine del grasso che si riscontra nei processi degenerativi. Di tale questione appare manifesta l'importanza quando si pensi che una delle basi fondamentali su cui poggia la dottrina della trasformazione fisiologica dei proteici in grasso è appunto la creduta possibilità che il grasso degenerativo si formi dai proteici del protoplasma.

È degno di nota il fatto che i fisiologi ricorrono ad argomenti tratti dalla anatomia patologica, quali le esperienze di Bauer, di Leo, la formazione dell'adipocera nei cadaveri, ecc., per convalidare l'ipotesi della formazione del grasso dalla albumina, mentre i patologi ammettono quasi convenzionalmente tale possibilità ritenendola dimostrata dalla fisiologia.

È quindi necessario sottoporre ad una critica la questione e darsi ra-

gione di alcuni fatti contraddittorii che sono stati di recente trovati, per giungere poi a stabilire se può conservarsi integralmente la dottrina di Virchow, o quali modificazioni debbono essere in essa apportate.

*
**

Vediamo innanzi tutto quali criteri si possano desumere dall'esame diretto dei caratteri morfologici della infiltrazione e della degenerazione grassa. Già abbiamo notato quanto poco valore abbia come criterio di diagnosi differenziale il volume dei granuli grassosi: dobbiamo ora vedere se in alcun modo differisca il processo per cui i granuli grassosi si formano o si depositano negli elementi cellulari.

I grassi sono assorbiti dalle cellule cilindriche dello epitelio intestinale, come risulta dalle recenti ricerche di Altmann, di Krehl e di Metzner sotto forma di saponi e di acidi grassi, cioè allo stato solubile, e poi sono ricostituiti per sintesi in forma di grassi neutri nell'interno degli elementi stessi. Tale processo assimilativo ed anabolico sarebbe operato, secondo le concordi ricerche degli autori sunnominati, per l'attività dei granuli fuxinofili del protoplasma. I grassi ingeriti cogli alimenti vengono in parte utilizzati subito, in parte vanno ad accumularsi nei comuni depositi di grasso dell'organismo, dove costituiscono un materiale di riserva che viene poi utilizzato al momento opportuno.

Non è ancor noto completamente il meccanismo col quale i grassi vengono assorbiti dagli elementi dei tessuti; tuttavia possiamo col Luciani ammettere come probabile l'ipotesi sostenuta da Altmann e da altri autori, che hanno fatto ricerche col metodo di Altmann, e che trova appoggio in alcune importanti ricerche del Daddi, delle quali avremo occasione di parlare in appresso. Altmann ritiene che nelle degenerazioni cosiddette fisiologiche i grassi vengano assorbiti dai tessuti collo stesso meccanismo con cui ne avviene l'assorbimento fisiologico nell'epitelio dei villi intestinali, e che i granuli protoplasmatici siano, anche in questo caso, i fattori dei processi assimilativi ed anabolici, basandosi sulla osservazione che i grassi si raccolgono in piccole goccie colorabili in nero coll'acido osmico proprio intorno ai granuli cellulari (Lukjanow). Queste osservazioni, che sono state confermate da varî autori in condizioni fisiologiche, trasportate allo studio della degenerazione grassa, hanno dato risultati discordi.

Steinhaus aveva già notato come in condizioni patologiche i granuli grassosi si formino negli elementi cellulari in corrispondenza dei granuli protoplasmatici, e, convinto della possibilità della trasformazione dell'albumina in grasso, aveva interpretato il fenomeno come dovuto ad una vera trasformazione passiva dei granuli albuminoidei in grasso, mentre, nel con-

cetto di Altmann, il grasso nelle degenerazioni doveva formarsi per un processo attivo, cioè per l'attività biochimica dei granuli fuxinofili.

Recentemente il Carini nel laboratorio del Trambusti, studiò la questione collo scopo di vedere se dal diverso comportamento dei granuli protoplasmatici rispetto al depositarsi del grasso nella cellula, si potesse trarre un criterio per la diagnosi differenziale tra il processo infiltrativo e il processo degenerativo. Egli giunse alla conclusione che non sempre la deposizione del grasso negli elementi cellulari in via di degenerazione ha per punto di partenza i granuli fuxinofili, ma che talora il grasso si raccoglie nelle cellule anche indipendentemente dai granuli protoplasmatici, e che quindi non poteva trarsi un criterio valevole per la diagnosi differenziale dal modo di comportarsi dei granuli rispetto al depositarsi del grasso nella cellula nei due processi.

Cesaris Demel giunse a conclusioni analoghe studiando il meccanismo con cui avviene la produzione del grasso negli infarti anemici del rene. Anch'egli notò che mentre talvolta il grasso si trova intorno ai granuli di Altmann, altre volte questa deposizione del grasso si fa indipendentemente dai granuli fuxinofili, ed interpretò questo fatto, ammettendo ch'essi non siano più capaci di operare l'assimilazione del grasso per le alterazioni che in essi si verificano in conseguenza della necrosi anemica.

Queste osservazioni concordano perfettamente con quelle fatte da Burmeister nei reni del coniglio in seguito ad avvelenamento con acido cromico ed ammoniaca.

Lubarsch ha, a parer mio, risolta la questione colle sue esperienze col metodo di Altmann in rane ed in altri animali avvelenati col fosforo. Egli ha osservato come negli stadi iniziali della deposizione del grasso nei reni (dopo circa 36 ore dall'avvelenamento) i granuli grassosi, come nell'assorbimento fisiologico del grasso, corrispondano in massima parte per volume e per disposizione ai granuli delle cellule normali: negli stessi preparati fissati in alcool egli non riscontrò alcuna alterazione cellulare. Quando poi, nei periodi un poco più avanzati dell'avvelenamento si notavano gocciole adipose più grosse, anche i granuli di Altmann erano ingranditi, e, negli stadi estremi del processo, quando cioè vi era indipendenza tra la disposizione del grasso e i granuli protoplasmatici, si vedevano gravi alterazioni della cellula che appariva rigonfia e distrutta. Un reperto analogo egli ebbe nelle cellule del carcinoma della mammella.

Dopo queste ultime osservazioni mi par lecito concludere, per quanto riguarda il meccanismo della deposizione del grasso, che esso non differisce, in ricerche eseguite col metodo di Altmann, e che anzi, tanto nella degenerazione quanto nella infiltrazione avviene un assorbimento del grasso per mezzo dei granuli di Altmann fino a che questi non sono colpiti da alterazioni che li rendono incapaci di compiere i processi assimilativi normali.

*
* *

Dobbiamo ora occuparci del rapporto in cui sta la degenerazione grassa, nell'antico significato della parola, colla distribuzione dei vasi sanguigui, e della posizione che i granuli occupano nei tessuti in via di degenerazione.

È noto che i grassi assorbiti dagli alimenti, o come tali, o come prodotto di trasformazione degli idrati di carbonio, sono per la massima parte trasportati ai tessuti ed ai comuni depositi del grasso passando per i linfatici fino al dotto toracico, dal quale si riversano nel torrente circolatorio sanguigno. La stessa via segue il grasso dei depositi per giungere ai tessuti quando questi ne hanno bisogno, come ad esempio nella inanizione. Che questa via seguano realmente i grassi è stato sperimentalmente dimostrato dai vari autori, come Zawilsky, Munk e Rosenstein e recentemente dal Daddi in una serie di lavori di cui dovremo in seguito occuparci.

È chiaro che se il grasso nei processi degenerativi derivasse da una trasformazione dell'albumina cellulare, nessun costante rapporto di contiguità dovrebbe esservi tra gli elementi il cui protoplasma si trasforma in grasso e i vasi sanguigni.

Vediamo invece quali risultati abbiano dato le ricerche fatte per stabilire questi rapporti. R. Sata ha fatto accurate ricerche sul modo di presentarsi del grasso in un gran numero di tessuti patologici, usando come mezzo di colorazione il Sudan III, di cui in un precedente lavoro aveva notato la utilità per ricerche microscopiche del grasso. Egli ha studiato la degenerazione grassa in condizioni svariate, che ha anche illustrato con figure dimostrative.

Intorno ai focolai tubercolari del polmone con caseificazione centrale e circondati da una capsula connettivale, egli ha visto le fine goccioline di grasso disposte solamente alla periferia. Esse mancavano in generale, nella massa caseosa, ovvero, quando se ne trovavano, dal modo di comportarsi, si comprendeva che esse rappresentavano un avanzo di grasso contenuto dapprima in cellule viventi. Il grasso si trova altresì in corrispondenza dei setti connettivali della capsula che circonda il focolaio, e che si addentrano nella massa caseosa. Nelle caverne polmonari egli trovò pure il grasso disposto nella parete ed in corrispondenza del tessuto connettivo. Nella proliferazione infiammatoria della pleura ricoperta alla superficie di fibrina, egli osservò una grande quantità di gocciole adipose non solo nei focolai d'ispessimento della pleura e nella massa fibrinosa, ma anche proprio dentro i vasi del tessuto proliferato. In un caso poi di endotelioma del muscolo con necrosi, trovò attorno ai focolai necrotici un grosso cumulo di grasso che li circondava.

Tutto ciò porta a supporre come il grasso non rappresenti un

prodotto che si forma durante la metamorfosi caseosa e la necrosi degli elementi, ma un prodotto che vi comparisce secondariamente e che, essendo in intimo rapporto coi vasi, è di origine infiltrativa.

Ciò invece si può ritenere dimostrato anche da ricerche fatte sopra corpi estranei nei quali non si può parlare di trasformazione in grasso.

Wagner aveva osservato come, mettendo pezzi di carne, testicoli e lenti cristalline nel peritoneo di animali, essi erano circondati di goccioline di grasso, e questo reperto fu confermato dal Middeldorpf con pezzi di ossa e di cartilagini. In tali casi poteva supporsi si trattasse di una neoformazione di grasso, ma Burdach ebbe risultati identici con midollo di sambuco e con legno. Tutte quelle osservazioni trovano riscontro nel reperto di Virchow che nel litopedion trovò grasso nelle parti che erano a contatto con vasi materni.

II.

L'esperienza e le ricerche che appoggiano la dottrina di Virchow per ciò che riguarda la parte più importante di essa, e cioè quella della origine del grasso nei processi degenerativi, sono di vario ordine.

Innanzi tutto troviamo una serie di ricerche (*A*) che tendono a dimostrare la possibilità di una trasformazione fisiologica dell'albumina in grasso: tali sono quelle di Pettenkofer e Voit sulla alimentazione con cibi albuminoidei, quelle degli stessi autori sulla secrezione lattea e quelle di Hofmann sulla formazione di grasso dall'albumina durante lo sviluppo delle uova di mosconi.

Un secondo gruppo di ricerche (*B*) tende a dimostrare la possibilità della formazione del grasso dall'albumina in condizioni patologiche, cioè in quelle degenerazioni che si verificano in seguito a certi avvelenamenti. A questo gruppo appartengono quelle di Bauer che si propose di studiare se, consumate col digiuno le riserve di grasso preesistenti nell'organismo, continuava ad aversi una degenerazione grassa; e quelle analoghe di Stolnikow sopra rane private artificialmente dei loro corpi adiposi. Vi appartengono pure quelle di Leo fatte collo scopo di vedere se si verifica un aumento del grasso « in toto » durante l'avvelenamento.

In un terzo gruppo (*C*) sono comprese quelle ricerche che sono state fatte da Carbone per vedere se durante la trasformazione dell'albumina in grasso si riscontri qualche prodotto intermedio fra l'albumina e il grasso.

In un quarto ed ultimo gruppo (*D*) si possono raccogliere alcune osservazioni fatte in condizioni speciali in cui non si può escludere l'intervento dei microorganismi: tali sono la formazione della adipocera nei cadaveri, la formazione di grasso durante l'invecchiamento e la macerazione del formaggio, ed anche l'esperienza di Hofmann.

*
* *

Dobbiamo ora occuparci di queste varie ricerche fatte a sostegno della classica dottrina di Virchow e farne la critica per vedere quale valore abbiano e se anche quelle che sono passate come pienamente dimostrative, e che continuano ad essere considerate come tali anche dai più recenti trattatisti siano realmente al disopra di ogni critica. In questo studio dovremo necessariamente occuparci anche delle ricerche fatte per dimostrare la possibilità di una trasformazione fisiologica dell'albumina in grasso, poichè i due problemi si completano a vicenda.

*
* *

(*A*). Non mi occuperò che di volo delle ricerche fatte da Pettenkofer e Voit e dal solo Voit per dimostrare la possibilità che dall'albumina si formi del grasso, poichè si tratta di esperienze fatte in condizioni fisiologiche e quindi, anche ammesso che il grasso potesse formarsi dai proteici, non ne scenderebbe come conclusione necessaria che la stessa trasformazione si debba verificare in condizioni patologiche. Ad ogni modo anche queste ricerche lasciano aperto l'adito alla critica. Ciò è importante per dimostrare quanto siano incerte, come ben nota il Bottazzi, le basi su cui poggiano le odierne cognizioni sul bilancio materiale accettate dal maggior numero dei fisiologi.

Le conclusioni di Pettenkefer e Voit sono principalmente basate sopra due ordini di osservazioni:

1° In animali alimentati con carne magra essi trovarono un aumento di peso, ed inoltre essi trovarono negli escreti tutto l'N introdotto mentre il C non era completamente eliminato. Essi ammisero perciò che la molecola dell'albumina si scindesse nell'organismo in un gruppo azotato eliminato cogli escreti, ed uno senza N, il grasso, ritenuto nell'organismo.

2° Negli animali alimentati con quantità eccessiva di idrati di C non si forma grasso, mentre invece se ne forma nell'alimentazione ricca di idrati di C, purchè sia mista.

A queste ricerche rispondono bene non solo le obiezioni, ma anche le esperienze di Pflüger. Egli fa notare come i calcoli di Pettenkofer e Voit partono da un preconcetto erroneo sulla composizione elementare della carne magra. Voit infatti calcola che il rapporto fra l'N e il C nella carne magra sia $= 1:3.68$, mentre esso è secondo Pflüger $= 1:3.22$ ovvero, secondo Rübner $= 1:3.28$. Ora rifacendo i calcoli con queste cifre Pflüger ha trovato risultati completamente opposti.

Ma anche la seconda serie di ricerche non è esente da giuste critiche. Infatti, anche trascurando la osservazione comune riguardante l'ingrassa-

mento artificiale dei suini e delle oche, deve ritenersi con Pflüger che le ricerche non siano punto dimostrative. Infatti gli animali di Pettenkofər e Voit non erano affatto iperalimentati, poichè in 19 delle 22 esperienze essi non potevano digerire completamente, e nelle altre 8 esperienze, in cui coll'alimentazione mista vi fu aumento di peso, il calcolo esatto del bilancio materiale mostra un'assoluta indipendenza tra la quantità di grasso neoformato e la quantità dei proteici introdotti.

Pflüger pertanto venne alla conclusione che dagli idrati di C e non dall'albumina si produce grasso, e che, nell'alimentazione mista, l'aumento del grasso è in relazione soltanto colla ingestione degli idrati di C e dei grassi, ma non dell'albumina.

Per debito d'imparzialità dobbiamo ricordare che Cremer con una ricchissima alimentazione carnea nel gatto riscontrò che una parte del C introdotto non veniva eliminata, ed egli considerò questo fatto come segno di una formazione di grasso dall'albumina. Il suo gatto eliminò in media per giorno gr. 11.2 di N. e gr. 31.2 di C. Secondo il rapporto N: C: :1: 3.2 a gr. 11. 2 di azoto corrisponderebbero gr. 35. 2 di C. Essendo quindi eliminati solo gr. 31. 2 di C. restano per giorno gr. 4. 5 di C, cioè per 7 giorni gr. 31. 5. Cremer fa il computo anche del glicogeno contenuto nella carne e lo calcola come contenente gr. 18 di C. Il resto del C che non viene eliminato, cioè gr. 13. 5 verrebbe perciò depositato come grasso.

Questa esperienza, secondo il Tigerstedt, che nel suo recentissimo trattato di fisiologia rileva l'incertezza di tutti i dati riguardanti la possibilità di una trasformazione dell'albumina in grasso, non deve essere accettata, sia per la brevità con cui viene citata, sia perchè discorda da quelle molteplici ed accurate di Pflüger.

Del resto non c'è molto da aspettarsi da queste ricerche sul ricambio materiale: vi sono, mi pare, troppe cause di errore. Innanzi tutto la incertezza sul rapporto fra l'N e il C nella carne, la difficoltà di ottenere una carne perfettamente priva di grasso, ed oltre a ciò il contenuto di essa in glicogeno, che esiste in quantità molto variabile, ed anche qualche errore inevitabile dovuto ai metodi di ricerca : tutte queste sono cause che lasciano ben poca speranza di risultati soddisfacenti.

Forse si potrebbe ottenere qualche risultato un po' più costante, nutrendo gli animali da esperimento con carni di animali uccisi dopo una inanizione protratta, che ha per scopo di far scomparire il grasso ed il glicogeno contenuto nelle carni.

***

Per quanto riguarda la questione della formazione del grasso nel latte, ne rimando la trattazione al capitolo VI in cui saranno esposti anche i risultati delle mie ricerche su questo argomento.

*
* *

Hofmann facendo sviluppare una certa quantità di uova di mosconi (Muscida vomitoria) sopra sangue coagulato, vide che le larve contenevano una maggior quantità di grasso di quello contenuto nelle uova e nel sangue.

Non possiamo opporre a questa esperienza che la critica già mossale da Pflüger, che cioè in essa entrino in giuoco per operare questa trasformazione i microorganismi.

In prova di questa possibilità si possono addurre anche le ricerche dello stesso Voit il quale vide aumentarsi notevolmente il contenuto in grasso in carne conservata per lungo tempo (3 mesi e mezzo) ad una temperatura di 40°.

Che del resto nell'esperienza di Hofmann debba intervenire l'attività biologica dei microorganismi, è dimostrato anche dal fatto che le analisi comparative fatte da Liebermann e da altri, sulle uova di pollo e sui pulcini, non hanno mai dimostrato alcun aumento del contenuto in grasso.

*
* *

(*B*) Bauer fece ricerche su un solo cane nel quale, dosando per mezzo di un apparecchio di Voit i gas della respirazione prima e durante l'avvelenamento per Ph, vide che diminuiva di circa la metà l'eliminazione del carbonio e l'assorbimento di ossigeno. Inoltre vide quasi raddoppiarsi la quantità di N emesso colle orine e ne concluse che nell'avvelenamento da Ph si ha una distruzione dell'albumina del corpo, di cui il nucleo azotato viene emesso colle orine, il nucleo non azotato, cioè il grasso, si accumula nel corpo.

Come prova di ciò addusse il fatto che il suo cane (notisi che era un cane *giovane e ben nutrito*) dopo essere stato sottoposto a 13 giorni di digiuno, presentava, nonostante che alla sezione apparissero consumate le riserve del grasso, una degenerazione grassa intensa che egli descrive con parole iperboliche: « Höchst auffällig ist die grosse Schmierigkeit aller Organe, die Hände waren nach der Sektion ganz mit Fett überzogen, und aus dem Blute schwammen Fettaugen in grosser Menge ».

Questo unico esperimento è stato per molto tempo considerato come decisivo per dimostrare la trasformazione dell'albumina in grasso. Ma mentre non tardarono a rilevarsi i difetti della parte dell'esperienza riguardante il ricambio materiale nell'avvelenamento da Ph, nessuno si è mai occupato di controllare l'esperienza per la parte relativa alla degenerazione grassa. Un solo accenno trovasi nel recente lavoro di Rosenfeld nel quale si riporta

l'osservazione che i polli denutriti, avvelenati col Ph, non presentano degenerazione grassa del fegato.

Pflüger e Lo Monaco notano che avendo Bauer avvelenato l'unico cane con una quantità eccessiva di Ph, le modificazioni dell'eliminazione di anidride carbonica e dell'assorbimento dell'O. dipendono dallo stato preagonico,

Che i risultati di Bauer sul ricambio materiale non siano attendibili, ha dimostrato Lo Monaco con esperienze fatte con l'apparecchio di Luciani e Piutti. Egli ha dimostrato infatti che il fosforo non modifica sensibilmente nè l'assorbimento di O, nè la eliminazione di anidride carbonica e ne conclude che il consumo del grasso non subisce una diminuzione e che queste ricerche non forniscono alcun appoggio alla questione della formazione del grasso dalla decomposizione dell'albumina. L'aumento di N, eliminato colle orine, aumento osservato anche prima di Bauer, da Storch e confermato da Cazeneuve, Starch, Kost e Munzer, sarebbe, secondo Lo Monaco, un indice della disintegrazione delle sostanze albuminose, di cui abbiamo la riprova nei fatti necrobiotici, che si riscontrano negli organi in via di degenerazione.

Quanto alla seconda parte delle osservazioni di Bauer, si può dire che essa non ha alcun lato scevro di critica, sia pel modo con cui venne condotta l'esperienza, sia pel modo poco preciso con cui essa vien riferita, sia infine pel reperto anatomo-patologico. Egli innanzi tutto non ci dice nulla del peso dell'animale al principio dell'esperienza; dice soltanto che il cane è diminuito di 5 chilogrammi dal principio dell'esperienza alla morte. Ora è assai problematico che un cane *grosso, giovane e ben nutrito*, come egli dice, avesse consumato le sue riserve di grasso dopo 13 giorni di digiuno. Anzi, basandosi sui risultati di varii sperimentatori, quali Hofmann, Falck e Schöndorff, e sui miei proprii, deve ritenersi il contrario. Risulta dalle comuni esperienze sul digiuno che si può in generale ritenere come completamente consumato, o quasi, il grasso del corpo, quando il peso dell'animale sia ridotto di circa un terzo. Ora per un grosso e ben nutrito cane 5 chilogrammi di diminuzione paiono pochi.

Egli in secondo luogo non precisa la quantità di Ph somministrata, poichè non ha notato quanto il cane ne avesse vomitato.

Quanto al reperto anatomo-patologico, si deve supporre o che il cane si fosse nutrito ad insaputa dello sperimentatore, ovvero che esso fosse talmente grasso da costituire per esso una perdita per così dire trascurabile, quella di 5 chilogrammi dal peso primitivo. Se non si ricorre a tale ipotesi resta assolutamente inesplicato il fatto, poichè le esperienze da me fatte con ogni precauzione, e che più tardi riferirò, hanno dato risultati del tutto opposti.

Quando esporrò le mie ricerche non limitate ad un solo cane, ma

estese a ben 7 cani, di cui alcuni trattati in modo identico a quello praticato da Bauer, a sette topi bianchi e ad una cavia, si comprenderà ancor meglio come le esperienze di Bauer, che pur sono state considerate come uno dei capisaldi a sostegno della dottrina della origine dei grassi dall'albumina, non abbiano, a mio credere, alcun valore.

***

Analoghe, in certo modo, a quelle di Bauer, sono le ricerche dello Stolnikow il quale osservò degenerazione grassa diffusa nelle rane dopo averle private dei corpi adiposi, avvelenandole con Ph.

Non mi trattengo su queste esperienze, ma soltanto noto la impossibilità di una completa privazione artificiale del grasso negli animali: basti ricordare che resta del tessuto adiposo nel midollo osseo, nei cavi orbitarii, nel tessuto sottocutaneo, ecc.

***

Anche le esperienze di Leo, confermate più tardi dal Polimanti sono state considerate fino a questi ultimi tempi come una prova decisiva della possibile trasformazione dell'albumina in grasso. Egli si propose il problema di vedere se in seguito all'avvelenamento da Ph si abbia un aumento assoluto del contenuto in grasso. Egli prese perciò tre gruppi di sei rane ciascuna e determinò la quantità assoluta e percentuale del grasso in esse contenuto, facendo l'estratto etereo.

Nel primo gruppo che non avvelenò, e che pesava gr. 252, trovò gr. 3,437 di grasso = 1,364 per cento.

Nel secondo gruppo, che avvelenò con fosforo, e che pesava gr. 278, trovò gr. 4,171 di grasso = 1,500 per cento.

Nel terzo gruppo che uccise contemporaneamente a quelle avvelenate e che pesava gr. 246, trovò gr. 3,249 di grasso = 1,320 per cento.

L'aumento (0,137 per cento) del grasso nelle esperienze di Leo è veramente poco dimostrativo, tantochè, secondo Pflüger, non si potrebbe nemmeno escludere che la piccola differenza fosse dovuta agli errori del metodo. Oltre a ciò egli obbietta, basandosi sopra esatti calcoli del suo allievo Nerking, che dal glicogeno contenuto in gran copia nelle rane in quella stagione poteva essersi formato del grasso.

Vediamo ora quali risultati abbiano dato le ricerche di altri sperimentatori che le hanno controllate. Innanzi tutto lo Schmitt ebbe risultati affatto opposti sperimentando in giovani piccioni avvelenati con Ph: egli vide in generale diminuire nei giovani piccioni della stessa razza la quantità del

grasso, da 3,91 per cento a 3,5 per cento e da 2,13 per cento a 1,83 per cento.

Interessantissime sono a questo proposito le esperienze fatte da F. Kraus e da lui riferite all'ultimo congresso di patologia ad Hamburg (1).

Le esperienze di Kraus sono una controprova di quelle degli sperimentatori precedenti, ed hanno su quelle il vantaggio di esser fatte su mammiferi e di essere più complete, in quanto che in esse è calcolata la quantità di grasso contenuta in varii organi prima e dopo l'avvelenamento.

Kraus vista la discrepanza fra i risultati dei varii sperimentatori, e convinto della reale importanza che avrebbero avuto le esperienze di Leo a sostegno della dottrina di Voit, pensò di ripeterle. Egli ha sperimentato sui topi facendo il dosaggio del grasso col metodo di Liebermann,

Egli prese cinque topi normali alimentati in modo diverso e di vario peso ed ha trovato una quantità di grasso che oscilla tra 29 e 14 per cento. Il fegato pesava circa 1[19 del peso totale dell'animale ed il suo contenuto in grasso variava, prima dell'avvelenamento, dal 12 al 5 per cento.

Dopo l'avvelenamento da fosforo, egli osservò che il grasso contenuto « in toto » nel corpo dell'animale era diminuito, fino a discendere ad una quantità oscillante fra 7,9 e 4,1 per cento. Da questo primo fatto egli deduce la prima conclusione: « che la perdita del grasso deve, per lo meno, superare una eventuale lipogenesi. »

All'esame del fegato degenerato Kraus osservò che esso pesava in media 1[9 del peso totale, e che il suo contenuto in grasso oscillava dal 37 al 7,5 per cento; in generale può dirsi che il fegato dell'animale era tanto meno ricco di grasso, quanto meno ricco di grasso era il corpo dell'animale prima dell'esperienza.

Dopo l'avvelenamento per Ph e florizina può dirsi che una quantità che oscilla da 1[5 a 1[2 del grasso totale del corpo si trova accumulato nel fegato. I depositi di grasso che circondano gli organi sessuali, il peritoneo ed il sottocutaneo sono consumati ed egli da ciò conclude: « Che nell'avvelenamento da Ph e florizina il grasso degenerativo è (per lo meno in massima parte) proveniente dai depositi di grasso.

*
* *

(*C*) Sono state fatte anche ricerche chimiche sopratutto per vedere se durante la supposta trasformazione dei proteici in grasso fosse possibile di scoprire un prodotto intermedio di questa trasformazione. Le più impor-

(1) Esse mi sono capitate quando mi accingevo a controllare in animali superiori le esperienze di Leo.

tanti ricerche in proposito sono quelle di Carbone. Egli studiando la degenerazione grassa che si produce nell'avvelenamento da Ph e negli infarti anemici, trovò per mezzo di ricerche chimico-analitiche che la formazione del grasso è preceduta da un aumento notevole della lecitina. Egli ne concluse che la lecitina è un prodotto intermedio, un termine di passaggio tra l'albumina e il grasso.

A sostegno di questa ipotesi egli adduce il fatto che, iniettando lecitina nel circolo portale si trova un aumento di grasso nel fegato. Ricerche precedenti di Heffter però erano giunte a conclusioni opposte; egli infatti avrebbe trovata in diminuzione la lecitina, ma Carbone obbietta che tale reperto è dovuto al fatto che le esperienze di Heffter furono fatte nelle fasi più avanzate dell'avvelenamento, mentre la quantità della lecitina cresce sopratutto in principio.

Comunque stiano le cose, le ricerche di Carbone non sono, secondo il parere dei più, molto dimostrative. Innanzi tutto è incerto che la lecitina sia realmente un prodotto intermedio fra l'albumina e i grassi, poichè ad esempio: Hoppe Seyler crede che tale prodotto di passaggio sia rappresentato da idrati di C, e sopratutto da glicogeno e da zucchero di latte. Inoltre non è dimostrato (supposto che realmente la lecitina sia in aumento nei processi di degenerazione grassa) che essa non aumenti del pari anche nei processi infiltrativi.

Quanto all'aumento di grasso che si trova nel fegato in seguito ad iniezione di lecitina nel circolo portale, può opporsi che tale aumento sia dovuto ad un risparmio del grasso che si trovava precedentemente nel fegato.

***

(*D*). Resta ora in favore della origine del grasso dall'albumina un gruppo di processi speciali che accenneremo appena, poichè dalla maggioranza degli autori si ritiene che una gran parte nella decomposizione dell'albumina, vi abbiano i microorganismi. Tra questi processi i principali sono: quello della formazione dell'adipocera; quello della macerazione del formaggio e quello dell'aumento dei grassi nelle larve di moscone sviluppatesi su un terreno di nutrizione costituito da albumina. Di quest'ultimo processo abbiamo già precedentemente parlato.

***

La questione relativa alla genesi dell'adipocera nei cadaveri posti nell'acqua o in luoghi umidi e privi di aria, si dibatte da oltre un secolo senza che ancora possa dirsi risoluta, senza cioè che si sia d'accordo nel consi-

derarla come una trasformazione postmortale dell'albumina in grasso, ovvero come un trasporto in altre sedi del grasso preesistente nei comuni depositi di esso.

Si trovano di fronte nel sostenere le due ipotesi contrarie, autori di grande valore. Così Bichat, Gibbes, Quain, Cohnheim, Virchow, Voit e Kratter sostennero la trasformazione del tessuto muscolare in grasso, mentre Wetherill, Güntz, Hoppe-Seyler, Nencki, Erman, Hofmann, Ludwig e Zillner considerarono l'adipocera come derivante dal grasso preformato.

Le ricerche chimiche hanno dimostrato che l'adipocera in gran parte risulta di acidi grassi liberi e propriamente di quelli che si trovano normalmente nell'organismo umano: acido oleico, palmitico e stearico, con piccola parte di saponi di questi acidi con potassio, sodio e ammoniaca.

Zillner a sostegno dell'ipotesi della migrazione del grasso nei luoghi precedentemente occupati dai muscoli, riferisce il suo reperto di grasso libero e contenuto nel sangue nei primi stadi della putrefazione. Tale osservazione fu confermata da Tamassia e da Hofmann.

Senza addentrarci troppo nella oscura questione della genesi dell'adipocera, possiamo dire che molti fatti inducono a ritenere che essa derivi dai grassi preesistenti per una specie di migrazione. In tal senso parlano tanto il reperto sopra riferito di Zillner e di altri, quanto la composizione chimica dell'adipocera, ed il fatto che da nessuno è stata mai descritta ad esempio la trasformazione in adipocera di organi interni, ma soltanto si è trovata nei muscoli degli arti, e, cosa notevole, esclusivamente nei cadaveri di individui grassi.

Secondo i reperti di Strassmann, anzi, nella grande maggioranza dei casi si osserva nettamente la corrispondenza della massa di adipocera al tessuto sottocutaneo. Egli tuttavia ammette la sua origine dall'albumina, solamente perchè ritiene come provata la trasformazione fisiologica e patologica dell'albumina in grasso.

Pflüger e gli altri sostenitori della impossibilità della formazione dei grassi dall'albumina, fanno notare inoltre come, anche ammesso che l'adipocera sia un prodotto di trasformazione dell'albumina dei muscoli, il fatto non avrebbe valore teoretico, poichè avviene in presenza dei microrganismi della putrefazione (Salkowsky-Nägeli). Deve notarsi tuttavia un fatto che parlerebbe contro l'intervento dei microorganismi nel processo; Voit ha osservato la produzione di adipocera anche in cadaveri posti in acqua di calce, in condizione cioè sfavorevole allo sviluppo di germi. Tale reperto è stato peraltro contraddetto dalle ricerche di Duclaux.

Ricorderemo infine il reperto di blocchi di adipocera, di cui lo strato superiore risulta chiaramente dal tessuto sottocutaneo, mentre lo strato inferiore si addentra negli spazii prima occupati dai muscoli, il che dà l'idea

che il grasso sovrastante si sia infiltrato, potrebbe dirsi, «suo pondere» attraverso il tessuto sottoposto.

Pur facendo la restrizione che possano nella produzione dell'adipocera avere una parte i microorganismi, credo, che le condizioni speciali del terreno in cui è stato inumato il cadavere, e del cadavere stesso che deve essere grasso, la posizione in cui l'adipocera si presenta e che spesso sottostà al tessuto grassoso preesistente e quindi in rapporto colle leggi della gravità, e, d'altro lato, la grande resistenza che offrono i grassi alla putrefazione, tanto che essi si sono trovati negli scavi inalterati anche dopo dei secoli, possano farci pensare con fondamento che si tratti di una infiltrazione, quasi direi di una sostituzione di grasso al muscolo che è più soggetto alla putrefazione.

D'accordo con ciò sta il fatto che i connettivi di sostegno, che sono gli ultimi a soggiacere ai processi putrefattivi, si vedono spesso, all'esame microscopico dell'adipocera, conservati, sì da costituire una specie di trama.

*
* *

Per quanto riguarda l'aumento del contenuto in grasso durante l'invecchiamento e la macerazione del formaggio, tutti sono d'accordo nel ritenere che questo aumento di grasso provenga da una trasformazione operata dall'attività biologica dei microrganismi, che entrano in questo processo di macerazione. Le ricerche di Blondeau tendenti a dimostrare questa neoformazione di grasso nell'invecchiamento del formaggio di Roquefort, sono state contraddette dalle numerose esperienze di Kellner, il quale nega in modo assoluto tale aumento di grasso nell'invecchiamento del formaggio.

III.

Nella enumerazione delle principali ricerche fatte a sostegno della dottrina di Voit e di quella di Virchow, che alla prima è intimamente legata, abbiamo dovuto necessariamente, nel fare la critica delle singole esperienze, citare anche la maggior parte dei fatti che ad esse contraddicono. Dobbiamo però accennare in breve a qualcun'altra delle principali esperienze che tendono a dimostrare come la degenerazione grassa debba essere interpretata in modo diverso da quello in cui era intesa da Virchow.

*
* *

Un fatto importante è stato messo in luce da L. Daddi, esaminando in cani avvelenati con Ph le modificazioni del contenuto in grasso dell'estratto etereo della linfa.

Egli già in due lavori precedenti si era occupato delle modificazioni quantitative del grasso nella linfa e nel sangue durante il digiuno di breve e di lunga durata, ed era giunto alle seguenti conclusioni:

1. Nella prima settimana di digiuno si trova un aumento del peso dell'estratto etereo del sangue dovuto in parte all'aumentato consumo di grasso, in parte alla diminuzione dei processi ossidativi.

2. La linfa contiene maggior quantità di estratto etereo del sangue.

3. In condizioni fisiologiche sembra che il grasso sia assorbito dai suoi depositi e passi in gran parte nei vasi linfatici e da questi nel sangue.

4. Dopo la legatura del dotto toracico diminuisce nel sangue la quantità dell'estratto etereo.

5. Verso il 14° giorno di digiuno si ha una prima diminuzione della quantità dell'estratto etereo, che poi si mantiene quasi costante per un un certo tempo; più tardi, dopo un tempo variabile si ha una nuova diminuzione che continua fino alla morte.

Partendo dal concetto che il contenuto di grasso della linfa, é, per così dire, l'indice del trasporto di grasso dai comuni depositi agli organi, inquantochè il grasso si versa nel sangue passando per la linfa, egli pensò di instituire nuove ricerche sull'estratto etereo della linfa tolta dal dotto toracico in animali avvelenati con Ph, per contribuire alle conoscenze ancora incerte sulla origine del grasso nei processi degenerativi.

Il Daddi venne alle seguenti importanti conclusioni:

1. Nell'avvelenamento da Ph vi è un aumento dell'estratto etereo della linfa, aumento che dura per un tempo variabile da otto a trenta ore e che non può essere paragonato ai fugaci aumenti che si osservano in condizioni fisiologiche, e che non dipende dalla quantità della colesterina, ma dall'aumento quantitativo del grasso.

2. Anche nel sangue si nota lo stesso aumento, quando non sia praticata la legatura del dotto toracico, mentre diminuisce generalmente allacciando il dotto toracico.

Mi sembra inutile insistere sulla importanza di questo reperto, che dimostra in modo evidente come dai depositi di grasso nell'intossicazione fosforica avvenga un passaggio di grasso dal tessuto adiposo alla linfa ed al sangue e da questo ai tessuti: la diminuzione della temperatura che egli notò nei suoi animali, e che starebbe a provare la diminuzione dei processi di ossidazione organica, risponde bene alla obiezione che il grasso trasportato dal sangue venga utilizzato come combustibile, e che quindi non rimanga nei tessuti in via di degenerazione.

*
* *

Orgler in un lavoro uscito in questi ultimi giorni, dopo aver notato come numerosi fatti abbiano scossa la teoria della trasformazione degli albuminoidi in grasso, ha fatto ricerche sul timo dell'uomo e del vitello per vedere se vi sia una neoformazione di grasso nel noto processo di degenerazione a cui va incontro tale glandola.

Dalle ricerche di Kaiserling è dimostrato che in alcune alterazioni patologiche, che si considerano come metamorfosi adiposa o degenerazione grassa, si trovano gocciole apparentemente simili a gocciole adipose. Esse però si distinguono nettamente da quelle che si osservano nel tessuto grassoso sottocutaneo e nell'infiltrazione grassa, per la loro composizione chimica che è analoga al protagone per il contenuto in Ph, e per i loro caratteri fisici, poichè sono anisotrope. Müller considera questi granuli come prodotti di passaggio nella trasformazione dell'albumina in grasso.

Orgler non ha aggiunto nulla sulla natura chimica di tali granuli, ma ha portato un contributo alla dottrina della metamorfosi grassosa. Il cuore, il fegato e i reni non essendo adatti a darci una nozione dell'aumento delle sostanze solubili in etere, l'autore intraprese le sue ricerche sul timo, il quale contiene soltanto gocciole di grasso anisotrope, e può essere studiato tanto in istato normale, quanto nello stadio di degenerazione grassa.

Egli determinò il contenuto di Ph come pirofosfato acido di magnesia nel timo quando ancora non presenta gocciole anisotrope, e quando si presenta in istato di forte degenerazione grassosa. Egli trovò che nelle glandole della seconda serie vi era un leggerissimo aumento di anidride fosforica (gr. 0,023) corrispondente ad un aumento in grasso di gr. 0,7386.

Ne concluse giustamente che, se si trattasse di una formazione di grasso dall'albumina, si dovrebbe avere un forte aumento di grasso, e se con Müller si ritiene essere il protagone un prodotto di passaggio fra l'albumina e il grasso, si dovrebbe accanto all'aumento di grasso avere anche un notevole aumento di anidride fosforica. Ciò invece non si verifica, ed inoltre il lieve aumento della quantità assoluta del grasso, si spiega col fatto, che, essendo scomparsa una gran parte dell'albumina dalle cellule, deve essere avvenuto un piccolo aumento dei rimanenti componenti su 100 gr. di sostanza.

Perciò, Orgler acutamente conclude, non essendo il grasso venuto dal di fuori, nè neoformato nella cellula, resta come unica spiegazione che il grasso preesistente nelle cellule del timo, ma non visibile, per esempio la mielina, per alterazioni speciali della cellula sia divenuto visibile coi mezzi ottici. Non si può dire con quale specie di alterazione si abbia a fare.

*
* *

Da ripetute ricerche chimiche si era da lungo tempo (anche prima di Virchow) dimostrato come il grasso che si riscontra nei processi degenerativi, abbia la stessa composizione chimica del grasso che fisiologicamente si riscontra nello stesso animale. Credo anzi di poter aggiungere, basandomi sopra numerose osservazioni fatte su animali e nella scuola di anatomia patologica dimostrativa, che non solo per il punto di fusione, che è il risultato della varia quantità di oleina, palmitina, stearina, ecc., che entra nella composizione del grasso, ma persino per la « nuance » data al grasso dai lipocromi, si trova nella grande maggioranza dei casi una perfetta corrispondenza.

Questi fatti potevano già, fino ad un certo punto, gettare un po' di luce sulla origine del grasso nei processi degenerativi, poichè poteva ritenersi come probabile che un grasso derivante da una scomposizione dell'albumina avesse caratteri specifici speciali. È noto d'altra parte che mentre con un'alimentazione variata solo entro certi limiti un animale conserva le qualità specifiche del proprio grasso, con una alimentazione, invece, in cui sia esclusivo o prevalga un grasso speciale, il grasso del corpo assume in parte i caratteri fisici e chimici del grasso contenuto nei cibi. Potendosi ottenere questa sostituzione artificiale del grasso di un animale con un'altra specie di grasso, era interessante vedere negli animali così trattati quale composizione chimica avesse il grasso contenuto in organi degenerati.

Le prime ricerche in proposito furono fatte da Lebedeff, il quale alimentando animali con olio di lino, vide, dopo averli avvelenati con Ph che il grasso contenuto negli organi degenerati era in gran parte olio di lino.

Ricerche più estese e veramente interessanti sono quelle fatte da Rosenfeld e da lui riferite al Congresso di medicina interna a Berlino (1897).

Egli dimostrò che dopo l'avvelenamento da florizina non si trova nel fegato alcun *deficit* di albumina e che, d'altra parte, l'albumina decomposta non può aver dato luogo alla formazione di grasso. Infatti mentre la parte contenente N compare negli escreti, la parte contenente C viene adoperata a coprire la perdita di zucchero che è grandissima in questo avvelenamento da florizina.

In secondo luogo egli, dopo aver fatto, con un prolungato digiuno, consumare il grasso di un cane, lo alimentò con grandi quantità di grasso di castrato, e dopo un certo tempo vide le riserve del grasso ricche di grasso di castrato. Anche nel fegato osservò del grasso di castrato che poi faceva consumare mediante il digiuno.

Avvelenando poi con florizina e con Ph gli animali, egli osservò che il

grasso negli organi degenerati era per il 50 per cento grasso di castrato, e ne concluse che il grasso era di origine infiltrativa.

In una seconda serie di ricerche Rosenfeld dimostrò che, coll'avvelenamento da Ph, mentre nei polli ben nutriti si produce una degenerazione grassa del fegato, nei polli magri essa non si osserva.

In terzo luogo egli vide che una cagna lattante alimentata con latte magro dopo essere stata per lungo tempo sottoposta ad una alimentazione a base di grasso di castrato, segregava nel latte grasso di castrato, ed il burro fatto con questo latte aveva nettamente l'aspetto e i caratteri del sego; il grasso del latte quindi può provenire dai depositi del corpo.

Vedremo in seguito come i risultati di Rosenfeld, concordino, punto per punto, con quelli che, con mezzi diversi, ho potuto ottenere anch'io.

***

Molte altre osservazioni si potrebbero qui ricordare a sostegno della ipotesi che il grasso che si riscontra nei processi degenerativi è di origine infiltrativa: così ad esempio il fatto che gli organi nella degenerazione grassa da Ph aumentano notevolmente di volume, di consistenza e di peso, ciò che non sarebbe facilmente spiegabile ammettendo che il grasso si formi a spese dei proteici del protoplasma. Ricorderò pure il fatto che in certi stati cachettici gravi, invece della comune atrofia marantica, si trova, quando si fa l'alimentazione sottocutanea, ad es., nel fegato, uno stato che, dal punto di vista anatomo-patologico rassomiglia a quello di una intensa degenerazione grassa.

IV.

Abbiamo visto nella breve esposizione dei fatti che sono stati addotti in appoggio della derivazione dei grassi dall'albumina, come nessuno di essi resista in modo assoluto alle critiche, e come ad ognuna delle esperienze che stanno a favore della dottrina di Virchow se ne oppongano altre più dimostrative.

A favore poi della tesi che il grasso degenerativo sia di origine infiltrativa, abbiamo visto come militano fatti veramente importanti che risultano dalle ricerche di Rosenfeld, di Daddi, di Kraus, di Sata, di Orgler, ecc.

La opposizione in cui stanno adunque le varie ricerche eseguite a favore e contro la dottrina di Virchow per quanto riguarda la origine del grasso nei processi degenerativi, mi hanno indotto a controllare alcune fra le principali ricerche, e cioè quelle di Bauer che, senza esser mai state ripetute, furon sempre considerate e lo sono tuttora, come decisive, e quelle di Rosenfeld per le quali ho seguito un metodo totalmente diverso.

Ho cercato di portare anche il mio modesto contributo alla conoscenza della origine del grasso del latte, ed ho intrapreso anche lo studio della secrezione delle glandole sebacee; su questo ultimo argomento però non ho dati sufficienti che, per ora, permettano di trarre sicure conclusioni.

Mi ero proposto di controllare le esperienze di Leo, quando, nei resoconti del Congresso di patologia tenuto ad Amburgo, ho letto il lavoro di Kraus che mi aveva preceduto in questa ricerca.

Le ricerche da me fatte per controllare quella unica di Bauer si sono limitate a ciò che riguarda la degenerazione grassa, poichè quelle che riguardano il ricambio materiale sono state sottoposte alla critica di varii autori, i quali le hanno infirmate.

Alcune fra le mie ricerche sono state condotte (per quanto è consentito arguire dalla non abbastanza precisa relazione che l'autore fa della sua esperienza) nello stesso modo di quella di Bauer, altre in modo diverso: tutte peraltro hanno dato gli stessi risultati, che sono in aperta discordia con quelli di Bauer. In generale però ho cominciato l'avvelenamento quando i miei animali avevano perduto circa 1/3 del loro peso primitivo, potendosi considerare soltanto allora consumata la maggior parte delle loro riserve di grasso.

Il Ph è stato somministrato sotto varie forme: per via ipodermica in soluzione oleica, e talora in soluzione eterea per escludere una infiltrazione del solvente, ovvero per via gastrica sotto forma di pillole, cioè con due pezzetti di formaggio fresco a cui interponevo il Ph e che poi attaccavo comprimendoli. La dose, come verrà esposto, era varia a seconda della taglia e della specie di animali da esperimento.

La sintomatologia dei cani avvelenati è stata varia a seconda della dose ed anche della via di somministrazione del Ph. Essi presentavano, anche con piccole dosi di veleno, misantropia, anoressia, frequentemente sete, tendenza a rincantucciarsi, sopore. Anche quando le dosi di veleno furono elevate, i sintomi gravi si manifestavano soltanto dopo un giorno o due. Nei cani avvelenati per via gastrica si ebbero frequentemente fenomeni gravi a carico del tubo gastroenterico (melena, vomiturazioni di muco denso e talora sanguinolento): di questi sintomi furono poi trovate le cause col riscontro di alterazioni anatomo-patologiche corrispondenti.

I topi bianchi si mostravano intrattabili; spesso divenivano mordaci anche quelli che prima si lasciavano prendere senza pericolo, stavano continuamente nascosti sotto la paglia ed i trucioli della loro gabbia, e, quantunque voracissimi per natura, rifiutavano il cibo che loro si offriva.

Le mie esperienze relative al controllo della esperienza di Bauer si sono estese a sette cani, a sette topi bianchi e ad una cavia; ma, ad evitare ripetizioni colla esposizione di esperienze completamente simili, ne riporto alcune soltanto delle principali.

Cavia n. 1 (1). — È presa in esperimento il 20 ottobre 1901.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
20 Ottobre	. . . .	gm. 455	Si lascia a digiuno.
20–29 »	. . . .	. .	id.
30 »	Ph in olio . . . . gm. 0,002	gm. 325	
31 »	» . . . . » 0,003	. .	La cavia è agli estremi.
1 Novembre	» . . . . » 0,003	. .	
2 »	. . . .	gm. 310	La cavia muore.

Reperto necroscopico. — È completamente scomparso il tessuto adiposo in tutto il corpo.

Il midollo osseo è esclusivamente rosso. Il fegato è di consistenza normale, di colorito rosso oscuro e non presenta la benchè minima degenerazione grassa.

All'esame microscopico della raschiatura del fegato si osservano gli elementi in evidente stato di rigonfiamento torbido, ma con pochissime goccioline adipose. Lo stesso reperto si ha nella raschiatura del rene; gli epiteli dei tubuli contorti presentano goccioline adipose finissime in scarsa quantità, e sono in stato di rigonfiamento torbido.

Topo bianco n. 7. — È preso in esperimento il 7 ottobre 1901.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
7 Ottobre	. . . .	gm. 295	È lasciato a digiuno.
8–14 »	. . . .	. .	È lasciato a digiuno.
15 »	Ph sciolto in olio . . gm. 0,003	» 215	id.
16 »	Id. id.	. .	id.
17 »	Id. id.	. .	id.
18 »	. . . .	gm. 205	Il topo si trova morto.

Reperto necroscopico. — Sono completamente scomparse le riserve di grasso in tutto il corpo e persino intorno ai testicoli. Il fegato e il rene non presentano all'esame macroscopico degenerazione; i lobuli epatici sono nettamente distinti, ma hanno il colorito rosso-bruno normale.

All'esame microspico si rileva una degenerazione scarsissima del fegato i cui elementi appaiono rigonfi. Nel rene non si riscontra la minima presenza di grasso.

NB. Avendo osservato come tanto nella cavia n. 1 quanto in questo topo n. 7 la morte avvenisse dopo tre soli giorni di avvelenamento, ho provato a sottoporre questi piccoli animali ad un digiuno un po' meno protratto perchè potessero resistere più a lungo agli effetti del Ph. Infatti Jaksch dice che l'avvelenamento cronico produce una degenerazione grassa più intensa, quantunque però aggiunga che si è trovata degenerazione grassa anche dopo poche ore soltanto dalla intossicazione.

(1) Gli animali da esperimento sono contrassegnati dal numero che portano nel mio protocollo.

Topo bianco n. 8. — È preso in esperimento il 21 ottobre 1901.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
21 Novembre	. . . .	gm. 225	Si lascia a digiuno.
22–27 »	. . . .	. .	
28 »	Ph sciolto in olio . . gm. 0,002	gm. 165	
30 »	Idem. . . » 0,003		
31 »	Idem. . . » 0,002	. .	La sera il topo è moribondo.
1 Dicembre.	Idem. . . » 0,003	gm. 155	Il topo si è trovato morto la mattina.

Reperto necroscopico. — Depositi del grasso del tutto scomparsi anche nel midollo osseo. Manca qualsiasi degenerazione grassa del fegato e del rene.

All'esame microscopico si nota la presenza di goccioline nelle cellule epatiche, ma nulla negli epitelii renali.

NB. — Per brevità non si riportano i diarii dei topi n. 9, 10, 11, poichè presentarono i fatti espressi nelle precedenti esperienze. Riporto invece il diario del topo n. 12 poichè in esso il Ph. fu somministrato per via gastrica.

Topo bianco n. 12. — È preso in esperimento il 21 ottobre 1901.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
21 Ottobre	. . . .	gm. 280	È tenuto a digiuno.
22–27 »	. . . .	. .	id.
28 »	Ph in 1 pillola di formaggio gm. 0,01	gm. 225	
29 »	id.	. .	
30 »	. . . .	. .	Non mangia, è molto abbattuto.
31 »	. . . .	gm. 210	Si trova morto.

Reperto necroscopico. — È quasi scomparso del tutto il sottocutaneo, ma non completamente nel dorso; il midollo osseo è rosso.

Il fegato presenta una degenerazione grassa evidente solo in qualche punto della superficie, in corrispondenza dei quali il tessuto epatico si presenta leggermente variegato con strie di un colorito giallognolo.

Nel rene non si vede degenerazione grassa.

All'esame microspico del fegato si osserva una leggerissima infiltrazione grassa, laddove il fegato aveva conservato il suo colorito normale, e soltanto in corrispondenza delle piccole strie giallastre gli elementi si mostrano pieni di fine goccie adipose. Ma siamo ben lungi dal reperto che si può trovare nei topi di controllo avvelenati senza che fossero sottoposti a digiuno o sottoposti ad un digiuno breve.

Non riporto il diario del topo n. 13, perchè non solo concorda precisamente con quello riferito pel topo n. 12, ma può dirsi che meno evidente fosse l'aspetto variegato in giallo di alcune piccole zone del fegato. Certo però deve ammettersi che l'azione del Ph. è più fortemente sentita per via gastrica che per via ipodermica.

*
**

Cane n. 3. — Entra in esperimento il 9 novembre 1901. Abbaja continuamente, tantochè si è dovuto sottoporre nei primi giorni ad iniezioni di morfina 0,04, 0,06 p. d.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
9 Novembre	. . . .	kgm. 7,200	È lasciato a digiuno.
10-22 »	. . . .	. .	id.
23 »	Ph. sciolto in olio colorato gr. 0.004	kgm. 4,950	id.
24 »	id. » 0.004	. .	id.
25 »	id. » 0.005	. .	id.
26 »	id. » 0.005	. .	id.
27 »	id. » 0.005	. .	È estenuato.
28 »	id. » 0.005	kgm. 4,650	id.
29 »	id. » 0.005	. .	id.
30 »	id. » 0.005	kgm. 4,500	La sera muore.

Reperto necroscopico. — Sono quasi del tutto scomparse le riserve del grasso. Il midollo osseo è rosso. Non si presenta macroscopicamente la benchè minima degenerazione grassa nè del fegato, nè dei reni, nè dei muscoli. Il fegato non è aumentato, nè di volume, nè di consistenza.

All'esame macroscopico si vedono negli elementi epatici fine gocciole adipose in piccola quantità. All'esame del rene non si riscontra la prèsenza di grasso negli epitelii dei tubuli. Gli elementi del fegato e del rene presentano un rigonfiamento torbido manifesto.

Cane n. 9. — Entra in esperimento il 25 febbraio 1902. È sottoposto per il solo primo giorno ad una iniezione di morfina gm. 0. 05.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
25 Febbraio	. . . .	kgm. 6,800	È tenuto a digiuno.
26 »	. . . .	. .	id.
18 Marzo	. . . .	. .	id.
19 »	Ph in un pezzo di formaggio gm. 0,02	kgm. 4 800	id.
20 »	id. » 0.02	. .	id.
21 »	. . . .		Il cane ha emesso sangue per le feci.
22 »	Ph in un pezzo di formaggio gm. 0,03	kgm. 4,650	Continua l'emissione di melena. È agli estremi.
23 »	. . . .		È morto.

NB. Il cane è stato sottoposto ad un digiuno più prolungato, poichè per ben due volte (il 3 e l'11 marzo) è potuto uscire dal suo canile ed entrare in un altro dove ha mangiato qualche cosa.

Reperto necroscopico. — Non si riscontra traccia del grasso del mesenterio, dell'omento, del sottocutaneo, del midollo, ecc. Il fegato si presenta di un colorito rosso oscuro; non aumentato di volume, nè di consistenza; la capsula anzi si raggrinza facilmente. Non si vede traccia di grasso all'esame macroscopico in nessun organo.

All'esame microscopico si osservano nelle cellule epatiche goccioline adipose in discreta quantità. Più scarse ancora sono quelle che si riscontrano negli epitelii renali in cui sono più visibili nei tubuli contorti. Anche qui si nota un rigonfiamento torbido più evidente però nei tubuli contorti che nel fegato.

Senza riferire per esteso i diarii dei cani n. 4 (avvelenato con Ph per via ipodermica a dosi più elevate del n. 3 variabili da 0. 02 a 0. 03) n. 7 (avvelenato per via gastrica con eguali dosi del n. 9) e n. 5 avvelenato con etere fosforato per eliminare una infiltrazione dell'olio della soluzione di Ph, perchè hanno presentato lo stesso reperto dei cani di cui abbiamo riportato il diario, espongo il risultato di due ricerche comparative fatte sopra due piccoli cani gemelli. (N. 6 e n. 7).

Cane n. 6. — Entra in esperimento il 15 dicembre 1901.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
16 Dicembre	.. ..	kgm. 3,900	Si lascia a digiuno.
17-28 »	.. ..	..	Il giorno 25-26-27 si dà colla sonda olio colorato cmc. 30: in parte vomitato, in parte emesso pel retto.
29 »	Ph 0.01 disciolto in olio cmc. 10	kgm. 3,100	
30 »	Id. id.	..	
31 »	Ph 0.02 sciolto in olio cmc. 10	kgm. 2,950	Olio colorato colla sonda gastrica cmc. 30.
1 Gennaio 1902 . . .	Id. id.	..	
2 »	.. .. ..	..	
3 »	.. .. ..	kgm. 2,850	La sera il cane muore.

Reperto necroscopico. — Si notano residui di olio colorato nei luoghi dove furono praticate le iniezioni. Il grande omento contiene ancora una piccola quantità di grasso, ma gli altri depositi ne appaiono del tutto privi. Il fegato è duro, un po' pallido e presenta un leggero grado di degenerazione grassa apprezzabile anche all'esame macroscopico. Nel rene e nel cuore non si vede degenerazione ad occhio nudo. All'esame microscopico le cellule epatiche contengono una quantità abbastanza notevole di fini granuli di

grasso ed alcune ne sono gremite. Anche il rene presenta degenerazione grassa dai tubuli contorti.

Cane n. 7. — Entra in esperimento il 15 dicembre 1901.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
16 Dicembre	. . . .	kgm. 4,350	Si lascia a digiuno.
17-28 »	. . . .	. .	
29 »	Ph. gm. 0.01 sciolto in olio cmc. 1	kgm. 3,700	
30 »	Ph. gm. 0.02 id.	. .	

NB. I sintomi generali in questo cane sono stati più gravi che nel n. 6. *Reperto necroscopico.* — È totalmente scomparso il grasso dei comuni depositi. Il fegato non è aumentato di volume nè di consistenza. È di un colorito rosso scuro e non si vede traccia di degenerazione grassa. I reni anemici, ma senza degenerazione grassa. L'intestino tenue è cosparso di numerosissime emorragie puntiformi e contiene piccoli grumi di sangue coagulato.

All'esame microscopico si nota una quantità minima di gocciole adipose nel fegato e nel rene.

Dalle esperienze riferite si possono trarre le seguenti conclusioni:

1° Animali sottoposti ad un digiuno protratto sino a che siano quasi totalmente consumate le loro riserve di grasso, non presentano, avvelenati con Ph, degenerazione grassa evidente negli organi in cui tale degenerazione è ordinariamente più manifesta;

2° Animali digiunanti a cui si somministra del solo grasso per via gastrica e per via ipodermica presentano una degenerazione grassa abbastanza manifesta, quindi negli organi degenerati avviene un trasporto del grasso dato come alimento;

3° In animali di controllo tenuti a digiuno solo per poco tempo, fino a che si possa ritenere scomparso il grasso contenuto fisiologicamente nei visceri interni, si ha una degenerazione grassa intensa, il qual fatto conferma l'ipotesi che si tratti di una infiltrazione di grasso dai depositi che erano solo in piccola parte consumati.

***

NB. Abbiamo visto però come ordinariamente si trovi una certa quantità di grasso negli elementi degenerati anche dopo un digiuno protratto sino a che il peso dell'animale sia ridotto di circa un terzo. Il fatto

è tuttavia spiegabile anche senza che si debba ricorrere alla ipotesi che il grasso si sia formato *in situ* per una trasformazione dei proteici degli elementi. Non si può infatti spogliare del tutto un animale del suo grasso, poichè esso non potrebbe resistere, vivendo a spese dell'albumina del proprio corpo, all'azione del Ph, la quale si manifesta soltanto dopo un certo tempo. È lecito quindi ammettere che quelle tracce di grasso che si riscontrano costantemente provengano da quei residui del grasso preesistente che non si possono far scomparire: vedremo in seguito come altre esperienze autorizzino a dare questa ipotesi come un sicuro dato di fatto. Non è necessario insistere sulle differenze che corrono fra i risultati che ho ottenuto io con quindici esperienze, e quelli riferiti da Bauer su di una sola esperienza, nè mi pare soverchia presunzione il ritenere che le esperienze numerose da me fatte valgano ad infirmare anche questa parte dei risultati ottenuti da Bauer. Per spiegare i quali è necessario ammettere, come ho detto altrove, o che il cane su cui ha fatto le sue osservazioni Bauer abbia potuto di nascosto nutrirsi, o che fosse talmente grasso da essergli rimasta, anche dopo il digiuno, una quantità notevole di grasso che potè trasportarsi negli organi in via di degenerazione.

V.

Partendo dalla nozione della grande affinità che hanno per i grassi certe sostanze come il Sudan III, il bleu di chinoleina (cianina) la radice di alcanna, l'azobenzolo, ecc, che, come ha dimostrato Juckuff, colora di per sè il grasso in rosso, pensai di utilizzare questa proprietà per lo studio della questione relativa all'origine del grasso nei processi degenerativi.

L'acido osmico sarebbe stato un reagente prezioso, ma la sua tossicità non può permetterne l'uso, l'azobenzolo è pure tossico, la chinoleina non mi ha dato buoni risultati, mentre è riuscito veramente prezioso il Sudan III. Sono stato indotto ad usare questa sostanza colorante anche dalla osservazione che ho potuto fare che essa possiede la proprietà di colorare oltre ai grassi neutri, anche gli acidi grassi ed i saponi, il che mi portava a ritenere che il grasso potesse mantenersi colorato, anche attraverso le varie modificazioni chimiche che subisce durante l'assorbimento operato dall'epitelio intestinale. Con questo colore ho ottenuto nei cani e meglio ancora nei topi una colorazione rossa del sottocutaneo, del mesenterio, del peritoneo e dell'omento.

Consultando però la letteratura ho riscontrato come Daddi avesse già notato questo fatto quando aveva indicato questo colore come un ottimo mezzo di colorazione del grasso in ricerche istologiche: egli aveva osser-

vato come, alimentando con grasso colorato vari animali (cavie, conigli, polli, piccioni) si potesse ottenere la colorazione del grasso del corpo,

Lindemann confermò la osservazione e tentò l'applicazione di questa proprietà per lo studio dell'origine del grasso nella così detta degenerazione grassosa: le sue ricerche in questo senso però non ebbero alcun successo soddisfacente.

Io invece, da una lunga serie di esperienze ho potuto concludere che con questo mezzo si può benissimo seguire il grasso degli alimenti attraverso le sue varie tappe, fino alla sua ultima localizzazione nei tessuti in via di degenerazione e nel latte. Mi sono valso quindi di questo mezzo per ripetere le esperienze di Rosenfeld relative alla origine del grasso che si riscontra nei processi degenerativi.

Ho alimentati i miei animali con olio di oliva o di mandorle dolci, e talora con sugna di maiale colorata intensamente con Sudan III che non ha azione tossica. La colorazione dei grassi veniva fatta macinando in un mortaio per lungo tempo il colore nell'olio o nel grasso, i quali si colorano con estrema facilità anche senza ricorrere all'aggiunta di alcool o etere, nei quali il colore è pure solubile, mentre ciò è necessario ad es., per il bleu di chinoleina.

Dopo pochi giorni gli animali così alimentati presentarono una colorazione più o meno intensa del grasso dei comuni depositi o talora persino del cavo orbitario, specialmente quando a questa alimentazione si era fatto precedere un periodo di digiuno collo scopo di consumare una parte delle riserve di grasso preesistenti. Il digiuno è poi indispensabile soprattutto prima della intossicazione fosforica per consumare quella quantità di grasso che si può trovare fisiologicamente nei visceri che degenerano, quantità di grasso che potrebbe confondersi col grasso degenerativo.

È da notarsi che non si può far mangiare agli animali per lungo tempo il solo grasso, ad es, la sugna colorata, poichè dopo al più un paio di giorni essi si rifiutano assolutamente di mangiarlo.

È necessario quindi mescolare l'olio colorato ad altri alimenti (formaggio, mica-panis, carne, ecc.) e ciò specialmente nei topi nei quali non si può ricorrere facilmente all'uso della sonda gastrica, come ho fatto invece spesse volte coi cani.

Riporto qui soltanto alcune delle mie esperienze per evitare inutili ripetizioni.

Topo bianco n. 1. — Preso in esperimento il 31 ottobre 1901. Si lascia a digiuno durante quel giorno e il 1° novembre.

Data	Cibo somministrato	Modo di somministrazione e dosi del fosforo	Osservazioni
2 Novembre.	Grasso colorato di majale. .	. . . .	Mangia avidamente.
3 »	Idem	. . . .	La sera rifiuta di mangiare il grasso.
4 »	Mica panis con olio colorato	. . . .	Si usa olio di oliva.
5 »	Idem	. . . .	
6 »	Formaggio in olio colorato.	. . . .	
7 »	Idem	. . . .	
8–9 »	Idem	. . . .	L'animale è tenuto a digiuno.
10 »	Idem	Ph in olio color. gm. 0.001 per via ipodermico.	La soluzione è al 2 °/oo (1/2 siringa).
11 »	Pane in olio colorato . .	Idem	L'animale mangia poco.
12 »	Idem	Ph in olio colorato 0.002.	Si inietta una siringa di Pravaz di olio fosforato.
13 »	Idem	Idem	L'animale non mangia più ed è molto abbattuto.
14 »	. . . .	. . . .	La sera l'animale muore.

Reperto necroscopico. — Il tessuto sottocutaneo è scarso, ma colorato in rosso. Nei luoghi dove furono praticate le ultime iniezioni di olio fosforato ne sono rimasti residui non assorbiti.

Aperta la cavità addominale si trova intensamente colorato in rosso il peritoneo, il mesenterio ed il grande omento. Il fegato è fortemente aumentato di volume e presenta una degenerazione grassa molto intensa; i lobuli sono nettamente distinti, ma non presentano il colorito giallastro proprio del fegato con degenerazione adiposa, ma un colorito rosso-chiaro ben differenziabile dal colorito rosso-scuro proprio del fegato normale.

All'esame microscopico non si osserva degenerazione grassa dei reni, della milza, del cuore e dei muscoli.

Esaminando al microscopio a piccolo ingrandimento il mesenterio disteso in un portaoggetti, si osserva una quantità di gocciole adipose di cui alcune scolorate, altre di un rosso giallastro chiaro, ed alcune nettamente rosse.

All'esame a fresco della raschiatura del fegato si nota una intensa degenerazione grassa delle cellule epatiche; le singole goccie appaiono scolorate. Tuttavia, guardando uno strato piuttosto spesso della raschiatura, si nota un colorito roseo colla nuance propria del Sudan III. Per escludere che il colorito sia dovuto a sangue, si pone la raschiatura in infusione di acqua distillata per sciogliere la emoglobina. Il colorito persiste. Se però si

schiaccia il preparato, il colorito roseo si attenua, e schiacciandolo ancora di più scompare e si vedono le singole goccioline scolorate.

Nel rene si trova intensa degenerazione dell'epitelio dei tubuli; anche qui le singole goccioline adipose appaiono scolorate; ma uno strato spesso di raschiatura dà lo stesso reperto della raschiatura del fegato.

Si pesta in un mortaio il fegato e il rene, e, dopo averli lavati con acqua distillata, se ne fa l'estratto alcoolico-etereo, il quale si mostra nettamente rosso.

Si pongono per la fissazione i pezzi in liquido di Müller e sublimato.

Topo bianco n. 2. — È sottoposto all'esperimento il 10 novembre 1901 e lasciato a digiuno per due giorni.

Data	Cibo somministrato	Modo di somministrazione e dosi del fosforo	Osservazioni
12 Novembre.	Sugna colorata	. . . .	
13 »	Id. e pane in olio colorato	. . . .	Non mangia più sugna.
14 »	Pane in olio di mandorle colorate.	. . . .	
15 »	Idem	. . . .	
16 »	Formaggio in olio di oliva colorato.	. . . .	
17 »	Idem	. . . .	
18-19 »	Si lascia a digiuno . . .	. . . .	
20 »	. . . .	Olio fosforato colorato 1/2 siringa.	La soluzione oleica di Ph. è la stessa che pel n. 1.
21 »	. . . .	Idem 1 siringa	
22 »	. . . .	Idem idem	
23 »	. . . .	. . . .	Si trova morto forse anche per una stretta datagli la sera innanzi dall'inserviente che ne era stato morso.

Reperto necroscopico e microscopico. — Coincide esattamente con quello del topo n. 1, soltanto anche il grasso del cavo orbitario è colorato e la degenerazione grassa è meno intensa, forse perchè il Ph ha spiegato per poco più di tre giorni soltanto la sua azione. In rapporto con ciò sta il fatto che l'estratto etereo degli organi è, quantunque indubbiamente rosso, meno colorato di quello del topo precedente. Anche l'esame della raschiatura del fegato, e in minor grado quello della raschiatura del rene, confermano il reperto riferito pel topo n. 1.

Per brevità non riporto i singoli diarii dei topi n. 3, 4 e 5, poichè il reperto anatomo-patologico macroscopico e microscopico sono stati costantemente eguali. Ricordo soltanto che un topo (n. 5) al quale furono date

dosi di Ph sciolto in olio colorato per via ipodermica di 0,002 per due giorni, di 0,003 nei due giorni seguenti, mostrò una degenerazione più grave degli altri.

Topo bianco n. 6. — Entra in esperimento il 22 dicembre 1901.

Data	Cibo somministrato	Modo di somministrazione e dosi del fosforo	Osservazioni
25-26 Dic. .	Sugna di majale colorata .	.. ..	Il 26 Dicembre non mangia sugna.
27-30 »	Formaggio con olio colorato	.. ..	
31 Dic. 3 Gen.	Albume d'uovo coagulato, pane grattato, carne lessa in olio colorato.	.. ..	
4-5 Gennaio .	Si lascia digiuno. . . .	.. ..	
6 »	Idem	Pillola di Ph gm. 0.005.	
7 »	Idem	Idem	
8 »	Idem	Idem	Il topo non mangia che parte della pillola.
9 »	Idem	.. ..	Il topo muore alla sera.

Reperto necroscopico. — Grasso dei comuni depositi rosso, ma molto scarso tranne sul dorso ove ne è rimasta una certa quantità.

Degenerazione grassa abbastanza intensa del fegato. Si nota nell'intestino un infiammazione emorragica.

All'esame microscopico si confermano i reperti delle precedenti esperienze.

Cane n. 1. — Entra in esperimento il 21 ottobre 1901. Pesa kg. 5,200. È tenuto a digiuno fino al giorno 29 ottobre incluso. Durante i primi giorni gli furono praticate iniezioni di morfina (gr. 0.04 — 0,05 p. d.) perchè abbaiava.

Data	Cibo somministrato	Modo di somministrazione e dosi di fosforo	Peso	Osservazioni
25 Ottobre. .	Sugna di maiale colorata	. . . .	kgm. 4.750	Ha vomitato gran parte del cibo.
26 » . .	Pane in olio d'olivo colorato.	. . . .	. .	
27 » . .	Idem.	. .	. .	Ha vomitato parte del cibo.
28 »	Iniezioni giornaliere di olio colorato cmc. 30 p. d.	. . . .		
29 » . .	. .	Ph. sciolto in olio gm. 0.010.	. .	Rifiuta il cibo consistente in pane, formaggio, carne equina pestata ed olio colorato.
30 » . .	. . . .	Idem. gm. 0.010	. .	
31 » . .	Si somministrano 50 cmc. di olio colorato colla sonda gastrica.	Idem. » 0.015	. .	
1 Novembre .	Idem.	Idem. » 0.015	. .	Vomita l'olio.
2 »	Idem.	Idem. » 0.015	. .	Idem.
3 »	Idem.	Idem. » 0.015	kgm. 3.900	
4 »	. . . .	. . . .	. .	Si è trovato morto.

Reperto necroscopico. — È scarsissimo il tessuto sottocutaneo e quello dei comuni depositi di grasso. Si notano nei luoghi in cui furono praticate le iniezioni residui abbondanti dell'olio iniettato. Si osservano nel polmone e sopratutto nel lobo superiore destro chiazze colorate con Sudan III (embolie grassose). Il fegato è aumentato di volume, duro, poco degenerato in grasso, ha un colorito rosso-scuro, e mostra striscie di colorito roseo più chiaro. I reni pallidi presentano nella sostanza corticale strie gialle rossastre di degenerazione grassa.

All'esame microscopico del polmone si vedono nei punti corrispondenti alle embolie grassose grosse goccie di olio colorato. All'esame della raschiatura del fegato si vedono fine gocciole di grasso non colorato entro le cellule epatiche, le quali appaiono in istato di rigonfiamento torbido. I tubuli contorti del rene sono in preda ad un manifesto rigonfiamento torbido e mostrano una certa quantità di fine gocciole adipose. All'esame d'uno strato piuttosto grasso di raschiatura del fegato e del rene, si manifesta un co-

lorito rossastro persistente dopo la infusione in acqua distillata. L'estratto alcoolico etereo degli organi pestati si mostra colorato, ma non fortemente in rosso.

Cane n. 2. — È preso in esperienza il 24 ottobre 1901.

Data	Cibo somministrato	Modo di somministrazione e dosi di fosforo	Peso	Osservazioni
24 Ottobre. .	È lasciato digiuno . .	.. ..	kgm. 8.800	
25-31 » . .	Idem . .	.. ..	..	
1 Novembre.	Sugna di majale colorata	.. ..	kgm. 7.600	Ha vomitato.
2 »	Idem	.. ..	..	Si rifiuta di mangiare.
3-7 »	Pane in olio colorato .	.. ..	..	Mangia pochissimo.
8-12 »	Carne magra in olio colorato.	.. ..	..	L'animale mangia volentieri. La carne che gli si somministra è quella di una pecora morta per inanizione.
13-15 »	Carne magra - olio colla sonda gastrica gm. 50 pro die.	.. ..	..	
16-18 »	È lasciato a digiuno. .	.. ..	..	
19 »	Idem . .	Ph in un pezzo di formaggio gm. 0.02	kgm. 6.700	
20 »	Idem . .	Idem	..	
21 »	Idem . .	Ph in un pezzo di formaggio gm. 0.05	..	L'animale è depresso.
22 »	Idem . .	.. ..	kgm. 6.400	L'animale non mangia la pillola ed emette una certa quantità di melena.
23 »	.. ..	.. ..	kgm. 6.300	Muore.

Reperto necroscopico. — Tessuto adiposo rosso, ma scarsissimo. L'animale alla sezione presenta l'odore agliaceo caratteristico del Ph. Il fegato è duro, aumentato di volume e degenerato in grasso; non presenta però il colorito giallastro del fegato degenerato, ma un colorito rosso-chiaro diffuso che fa subito pensare che sia dovuto al Sudan n. III. I reni sono di colorito pallido e nella sostanza corticale presentano strie gialle rossastre.

Esame microscopico. — Conferma pienamente il reperto del cane precedente, ma la degenerazione grassa e le alterazioni cellulari sono più manifeste.

La raschiatura del fegato e del rene presenta il colorito rossastro del Sudan III quando si osservi in uno strato piuttosto spesso come nel cane n. 1.

Anche da questa seconda serie di esperienze mi pare si possano trarre conclusioni importanti a favore della origine del grasso che si trova nei

processi degenerativi, dal tessuto adiposo preesistente nei comuni depositi del corpo.

Analizzando i vari fatti trovati nelle varie esperienze, possiamo trarre le seguenti deduzioni:

1° Il grasso colorato con Sudan III contenuto negli alimenti viene assorbito dall'epitelio intestinale e va a depositarsi nei comuni depositi del grasso, conservando la sua caratteristica colorazione rossa. In altre parole la colorazione del Sudan III costituisce una specie di cachet che caratterizza il grasso sì da farcelo riconoscere attraverso le varie tappe in cui esso si sofferma.

2° La fisiologia del digiuno insegna come il grasso contenuto nei visceri interni è il primo ad essere consumato durante l'inanizione; è presumibile quindi che dopo il digiuno cui ho sottoposto i miei animali prima e durante l'intossicazione fosforica, il grasso contenuto fisiologicamente negli organi fosse consumato, e che quindi il grasso che vi si trova dopo l'avvelenamento, essendo colorato, provenga dai comuni depositi in cui si consuma gradatamente e soltanto dopo un digiuno protratto.

Resta quindi dimostrato come il grasso degenerativo, per lo meno in gran parte, sia il prodotto di un trasporto che avviene con un meccanismo che cercheremo di mettere in evidenza in seguito, dai depositi di grasso preesistenti nell'organismo agli organi in via di degenerazione, cioè in istato di rigonfiamento torbido e con alterazioni nucleari regressive.

*
* *

Non è possibile riconoscere all'esame microscopico diretto la colorazione delle goccioline adipose. Ciò deve avvenire per varie ragioni: innanzi tutto perchè il grasso colorato somministrato cogli alimenti, che si sofferma nei comuni depositi di grasso, non costituisce la totalità del grasso di questi depositi, ma si unisce col grasso che trovavasi precedentemente in essi e che verosimilmente ne attenua il colore.

In secondo luogo perchè la colorazione rosea del Sudan III non è tanto intensa da permetterne il riconoscimento nei granuli finissimi che si osservano nella degenerazione grassa: quest'ultimo fatto può mettersi in rilievo colla seguente esperienza:

Si prende una piccola goccia di olio colorato « al maximum » con Sudan III e si pone su un vetrino porta-oggetti. Lo si copre poi col copri-oggetti, schiacciando fortemente il preparato solo da un lato. Esaminando poi al microscopio il preparato si osserva un colorito rosso abbastanza intenso (sopratutto a moderato ingrandimento), laddove lo strato di olio è più spesso, poi il colorito gradatamente si attenua fino a scom-

parire quasi del tutto laddove la compressione sul copri-oggetti è stata più notevole.

Quantunque però la osservazione diretta non possa dimostrarci la colorazione delle fine gocce adipose, abbiamo un prezioso mezzo nella estrazione del grasso colorato degli organi degenerati frantumati, mediante la infusione prolungata e lo sbattimento in una miscela di alcool ed etere in parti uguali. Questo reperto conferma la osservazione riferita che gli strati di un certo spessore della raschiatura degli organi degenerati mostrano un colorito rosso persistente anche dopo prolungata infusione in acqua distillata.

Il fenomeno appare più evidente nei topi che nei cani: il topo risponde assai bene per queste esperienze per la sua voracità che permette di nutrirlo lungamente ed abbondantemente con olio colorato.

Ho detto come probabilmente l'attenuazione del colorito del grasso possa dipendere dal mescolarsi del grasso colorato al grasso preesistente nell'organismo.

Anche Rosenfeld riferisce che nelle sue esperienze non tutto, ma soltanto il 50 per cento del grasso degli organi degenerati era grasso di castrato.

Per spiegare questo fatto non è necessario ricorrere all'ipotesi che una parte del grasso degenerativo si sia formata *in situ.* Prima di tutto il digiuno a cui si sottopone l'animale non è tanto prolungato, che si possano ritenere scomparse le sue riserve di grasso preesistenti, e quindi, il grasso che si introduce colla alimentazione successiva si aggiunge al grasso primitivo, ma non lo sostituisce. Ciò è tanto più probabile (pel caso delle esperienze di Rosenfeld), inquantochè il grasso di castrato per il suo alto punto di fusione è di difficile assimilazione.

È anche da aggiungersi, in terzo luogo, come ho altrove notato, che non si riesce ad alimentare un animale che per pochissimo tempo col solo grasso, poichè dopo poco tempo esso si lascerebbe morir di fame piuttosto che mangiarne. Si può ricorrere alla sonda gastrica, ma, come ho potuto osservare spessissimo, i secreti e gli organi digerenti resi dalla precedente inanizione poco attivi, non digeriscono un prodotto di difficile assimilazione quale è il grasso. È necessario quindi mescolare il grasso con altri cibi dai quali presumibilmente si forma grasso che ha caratteri diversi da quello del castrato o, nel caso mio, da quello colorato.

È utilissimo a questo riguardo, come ho potuto fare nel cane n. 2, dar da mangiare all'animale da esperimento carne magra di animali morti di fame, la quale, è priva quasi completamente di grasso e di glicogeno.

Il grasso colorato che si poteva essere accumulato nel fegato prima dell'avvelenamento da Ph, deve essere consumato durante il digiuno a cui ho sottoposto gli animali prima di somministrare il Ph, senza lasciare

come residuo la sostanza colorante, poichè in numerose ricerche non ho potuto mai riscontrare, non solo negli organi interni, ma neppure nel tessuto sottocutaneo, il colore sotto forma granulare. Ciò prova come debba avvenire una specie di combinazione organica fra il grasso ed il colore, che può paragonarsi a ciò che avviene col grasso iodato che passa ad esempio nel latte conservando lo iodio, benchè la glandola mammaria non si lasci attraversare che da traccie di iodio o di ioduro di potassio.

Ad ogni modo non è ammissibile che quella scarsissima quantità di Sudan III, che fosse potuta rimanere dal poco grasso contenuto fisiologicamente nel fegato, fosse capace di comunicare all'estratto alcoolico-etereo ed alla raschiatura del fegato il colorito rossastro che talora era molto intenso.

VI.

La formazione del grasso del latte è stata fino da Virchow considerata come uno dei fatti più importanti in appoggio della dottrina, che ammette la possibilità che i grassi si formino dall'albumina.

Il grasso del latte si è ritenuto per molto tempo derivasse da una vera degenerazione degli elementi epiteliali della glandola mammaria, allo stesso modo che ancora si crede avvenga per la secrezione del sego dalle glandole sebacee.

Di tale avviso era Virchow ed è stata la massima parte degli autori successivi, anche dopo che Heidenhain ha calcolato come, se le cellule degli epiteli degenerati dovessero costituire gli elementi solidi del latte, la intera glandola mammaria dovrebbe riprodursi almeno cinque volte nelle 24 ore.

Senza addentrarci nelle varie ipotesi imaginate da Partsch, da Steinhaus, da Nissen e da altri, osserviamo col Luciani che apparirebbe strano che le glandole mammarie, a differenza delle altre glandole dell'economia, dovessero provvedere alla funzione a cui sono adibite per una metamorfosi regressiva dei loro elementi. Appare più logico, quindi, ritenere che esse formino i prodotti specifici del latte, assumendoli dalla linfa direttamente, ovvero anche trasformandoli o scegliendone alcuni ed altri no.

A sostegno di questa ipotesi sta il fatto che nella glandola mammaria, tranne i primi tempi in cui la secrezione lattea si stabilisce, non si sono riscontrati fatti di una degenerazione cellulare così notevole quale dovrebbe essere necessariamente se il grasso del latte si riproducesse per degenerazione e deiscenza degli elementi epiteliali della glandola mammaria; è necessario quindi, stabilito che non esiste una vera degenerazione di tali elementi epiteliali, vedere quale sia l'origine del grasso del latte.

Il fatto che la ricca alimentazione carnea eleva il contenuto in grasso del latte era stato messo in rilievo da Franz Simon fino dal 1846 e confermato poi da molti. Ssubotin, comparando il contenuto in grasso del latte di cagne alimentate copiosamente con carne, con quello di altre cagne alimentate con patate, vide come l'alimentazione carnea eleva grandemente il contenuto in grasso del latte.

Uguali risultati ebbero le osservazioni di Kemmerich e di I. Munk

Pflüger obbietta che la alimentazione di soli idrati di C è di per sè insufficiente ai bisogni dell'organismo, mentre l'alimentazione ricca di sostanze albuminoidi è subito utilizzata dall'animale lattante; egli suppone quindi che il grasso del latte derivi dai comuni depositi del corpo.

Che il grasso degli alimenti potesse essere utilizzato per la secrezione lattea, è stato lungamente discusso. Pettenkofer e Voit osservarono che con una alimentazione a base di grassi diminuisce la quantità del grasso contenuto nel latte, se non si dà insieme una certa quantità di albumina negli alimenti. Lo stesso reperto ebbe nelle vacche il Kühn.

Il fatto è vero, ma non è, secondo me, giusta la interpretazione data ad esso da Pettenkofer e Voit Essi ne dedussero che dalla sola albumina si formava il grasso del latte, e che, nella alimentazione mista il contenuto in grasso del latte aumentava non perchè il grasso degli alimenti entrasse a far parte del grasso del latte, ma perchè esso risparmia il consumo dei proteici, i quali possono in maggior copia essere utilizzati e trasformati in grasso.

È stato invece dimostrato il fatto che il grasso degli alimenti o dei depositi del corpo passa nel latte da vari sperimentatori.

Di Rosenfeld abbiamo esposto altrove le ricerche fatte nutrendo una cagna con grasso di castrato.

Winternitz ha trovato che alimentando animali con grasso di maiale iodato, il grasso del latte era pure iodato, mentre, come ha notato Caspari, iodio e ioduro di potassio non passano che in quantità minime nel latte.

Abbiamo detto della ipotesi di Pflüger che in speciali condizioni il grasso del latte possa venire dai depositi del corpo. A questa ipotesi a cui egli ha ricorso per fare la critica delle esperienze di Pettenkofer e Voit mancava però un appoggio sperimentale ed appunto perciò essa è stata considerata, ad esempio dal Bottazzi, come una critica di poco valore.

Già parlavano in favore di un simile trasporto alcune osservazioni di Henriques ed Hansen, i quali avevano osservato come al principio dell'inanizione continui ad aversi una notevole quantità di grasso nel latte, e che inoltre si modificano alcune proprietà del latte, il quale si cambia di composizione divenendo più ricco di oleina e abbassandosi il suo punto di fu-

sione. Ciò è in accordo colle leggi che governano l'assorbimento fisiologico dei grassi, secondo le quali i grassi che prima si assorbono e vengono utilizzati, sono appunto quelli a punto di fusione basso.

Una prova sperimentale più diretta della possibilità che si verifichi la ipotesi di Pflüger, credo di aver fornito io stesso colla seguente esperienza che trovasi, come tutte le altre, in pieno accordo con quelle di Rosenfeld.

Cagna n. 5. — È presa in esperimento il 2 gennaio 1902; è gravida e pesa kg. 8 400.

I giorni 2-3-4 gennaio è tenuta a digiuno.

Il 5 (mattina) pesa kg. 7 800.

Dal 5 al 15 gennaio è alimentata abbondantemente con carne, poco pane e formaggio intriso in olio di oliva colorato con Sudan III.

6-8-10-12 gennaio. S'introducono con la sonda gastrica gr. 50 di olio di oliva colorato, di cui nei giorni 10 e 12 ha vomitato gran parte.

Il giorno 16 partorisce due piccoli cani.

Il 17 (sera) si è potuta spremere una goccia di latte che è nettamente roseo. Esaminato al microscopio a piccolo ingrandimento si riconosce il colorito roseo diffuso nel campo; ma a maggiore ingrandimento le singole goccie appaiono scolorate; solo nella parte periferica delle bolle di aria del preparato si conserva una sfumatura rosea. La cagna è tuttora nutrita con alimentazione mista a olio colorato.

Il 19 gennaio mediante un piccolo e semplice tiralatte da me ideato ed applicato ad una pera aspirante e premente di Centanni, riesco ad estrarre circa 2 centimetri cubi di latte rosso intenso.

20-21 gennaio. La cagna è tenuta a digiuno; tuttavia il latte continua ad essere intensamente colorato in rosso.

23-25 gennaio. Si dà carne magra di una pecora morta in istato di cachessia, senza olio colorato. Il latte continua ad essere rosso.

29 gennaio. La cagna muore in seguito ad una operazione a cui è stata sottoposta ad altro scopo.

Il tessuto adiposo sottocutaneo, abbastanza scarso è intensamente colorato in rosso.

Analizzando la esperienza surriferita, si possono, credo, trarre le seguenti conclusioni:

1° Il grasso del latte, oltrechè dagli idrati di C, può provenire anche dal grasso degli alimenti;

2° Il grasso del latte può provenire dai comuni depositi del corpo, poichè il latte si conservava rosso anche dopo un digiuno protratto oltre il tempo in cui si potevano supporre completamente digeriti i cibi somministrati;

3° Dagli albuminoidi non si ha una diretta formazione di grasso, poichè il latte si mantiene rosso anche dopo una ingestione notevole e prolungata di carne magra.

VII.

Da tutte le esperienze che ho riferite, alle quali corrispondono per la uniformità dei risultati quelle di Rosenfeld, ed alle quali si deve aggiungere l'importante reperto del contenuto in grasso della linfa e del sangue nella intossicazione fosforica messo in luce dal Daddi, si possono, mi pare, trarre conclusioni importantissime. Abbiamo visto come tutte le esperienze fatte a favore di una formazione di grasso a spese dell'albumina del protoplasma cellulare, lascino tutti aperto l'adito a giuste critiche. I fatti invece messi in rilievo da Rosenfeld, da Daddi e da me, parlano chiaramente per un trasporto di grasso dai comuni depositi del corpo e dagli alimenti agli organi in via di degenerazione.

Possiamo quindi stabilire i seguenti dati di fatto fondamentali:

1° Nella intossicazione di Ph, e, come altri ha provato, anche in quella da arsenico, da pulegone, ecc., il grasso che si trova negli elementi degli organi degenerati è di origine esogena agli elementi stessi; proviene cioè dal grasso preesistente nell'organismo.

2° È caduto, colla dimostrazione della inesattezza delle osservazioni di Bauer e colla dimostrazione che nella degenerazione grassa, il grasso è di origine infiltrativa, uno degli appoggi più validi addotti a sostegno della possibilità di una trasformazione dell'albumina in grasso anche in condizioni fisiologiche; anche a questa dottrina manca quindi per ora una dimostrazione sicura;

3° Il grasso del latte non è un prodotto di trasformazione nè degli albuminoidi degli elementi cellulari della glandola mammaria, nè degli albuminoidi introdotti come alimento, ma proviene o dal grasso degli alimenti stessi, o dagli idrati di C che danno indubbiamente origine a grasso. Durante il digiuno invece, ovvero, con una alimentazione puramente albunoidea, il grasso proviene dai comuni depositi dell'organismo.

VIII.

Accertato quindi il fatto che anche nella così detta degenerazione grassa, il grasso è, come nella infiltrazione, di origine esogena agli elementi degenerati, dobbiamo vedere le condizioni in cui essa si verifica, per cercar poi di stabilirne il significato e finalmente considerare se la classica dottrina di Virchow può ancora rimanere come tale o, in caso contrario, in qual senso esso debba essere modificata.

Da quanto abbiamo visto nel capitolo 1° di questo lavoro nel fare la

critica dei caratteri differenziali fra degenerazione e infiltrazione grassa, risulta quanto sia praticamente difficile il differenziare questi due processi per mezzo dei caratteri morfologici, istologici, chimici, ecc. Aggiungiamo ora che i due processi si riscontrano ordinariamente nelle stesse sedi, e che le cause da cui essi dipendono sono in gran parte le stesse. Anche da questa constatazione di fatto risulta la rassomiglianza fra degenerazione e infiltrazione grassa e la difficoltà di differenziarle, tanto più che noi possiamo pensare che i due processi si accompagnino.

La infiltrazione grassa, come è notissimo, si trova innanzi tutto nella adiposi, nella polisarcia e nelle atrofie di certi organi e tessuti, e specialmente nelle glandole e nei muscoli. Si trova poi in malattie in cui si ha una diminuzione degli scambi gassosi, come ad esempio nella tubercolosi e negli stati anemici gravi.

La degenerazione grassa si produce in molte intossicazioni, come quelle da Ph, As, Sb, da CO e da alcool; in molte infezioni specialmente accompagnate da forte elevazione di temperatura, come le setticemie, le pioemie, la tifoide, il vaiuolo; negli stati anemici gravi secondari, come quelli che seguono a ripetute emorragie, o primitivi, come l'anemia perniciosa progressiva.

Troviamo poi degenerazioni o infiltrazioni grasse locali in organi e tessuti normali e nei patologici, quali le neoformazioni di origine infiammatoria o i tumori, per deficiente afflusso di sangue. Le cause capaci di produrre degenerazione grassa si possono dunque riportare a tre principali:

1° Il diminuito scambio gassoso a cui può collegarsi probabilmente lo stato anemico generale o locale;

2° La mancanza di elementi nutritivi, come nella iponutrizione e nel digiuno;

3° Alcune intossicazioni, a cui si possono riunire, forse, le infezioni.

Sopra questi tre gruppi di agenti causali che producono degenerazione grassa, si sono fatte ricerche sperimentali.

Non è ancora risoluta la questione se la degenerazione grassa che si verifica in certi stati anemici possa riferirsi ad una diminuzione della fissazione dell'O per parte del sangue. Infatti, se la ipoglobulia da un lato e la ipoemoglobinemia dall'altro appoggiano questa possibilità, alcuni fattori compensatori, come l'acceleramento della circolazione e la dispnea, tendono ad escluderla, o, per lo meno, a diminuirne l'importanza. Ad ogni modo, che alcuni stati anemici siano di per sè capaci di produrre una degenerazione o una infiltrazione grassa, è stato dimostrato sperimentalmente negli animali da Ponfick e Perl, e confermato da numerosi autori. Ponfick e Perl la produssero infatti con salassi ripetuti.

Questo fatto ha, a parer mio, una notevole importanza per dimostrare come la diminuzione degli scambi gassosi abbia grande parte nella produzione di questi processi degenerativi e infiltrativi, inquantochè per la rapidità e per il frequente succedersi delle cause che producono la deglobulizzazione dell'animale, non si possono stabilire che in modo incompleto quei fenomeni di compenso ai quali abbiamo accennato. Lo stesso avviene, ad es., anche nell'uomo. Nelle anemie primitive gravi, infatti, si trova una degenerazione grassa generale e così pure nelle anemie acute postemorragiche.

Per dimostrare la importanza di queste acute e ripetute deglobulizzazioni per la produzione di tali degenerazioni, ricorderò una osservazione fatta recentemente nella Scuola di anatomia patologica dimostrativa.

Una donna di 24 anni ebbe ripetute ed imponenti metrorragie a pochissimi giorni di distanza, ed in seguito ad una di esse morì coi sintomi di dissanguamento. Si riscontrarono alla sezione i segni di una anemia acuta ed una neoformazione in parte cangrenata del collo uterino, la quale per i caratteri microscopici corrisponde ad un deciduoma maligno. Nei visceri e soprattutto nel fegato e nel cuore si riscontrò una degenerazione grassa assai intensa.

Un fatto importante che si trova in queste condizioni è, come è noto, la localizzazione della degenerazione grassa ed il vario grado che essa raggiunge nei varii organi: essa colpisce di preferenza il cuore e i muscoli respiratorii, gli organi cioè che più lavorano. Nelle varie parti del cuore si notano delle considerevoli differenze: infatti, il processo colpisce prima i muscoli papillari del ventricolo sinistro, poi quelli del ventricolo destro, poi le pareti del miocardio a sinistra, poi a destra ed infine il tessuto muscolare delle orecchiette. Tutto ciò è nettamente in rapporto colla funzionalità di queste varie parti. Vedremo più innanzi qual significato si possa dare al fenomeno.

Anche nelle degenerazioni grasse locali noi vediamo che il fattore che ha maggiore importanza, e che troviamo più costantemente, è il diminuito afflusso di sangue all'organo. Questo fatto risulta dalla osservazione che abbiamo riferita sugli infarti anemici e si può osservare nei rallentamenti di circolazione, nella stasi, nei tumori ad accrescimento rapido, nell'arteriosclerosi, ecc.

***

Per quanto riguarda la degenerazione o la infiltrazione grassa degli organi, che si produce negli animali che digiunano da un certo tempo, diremo che essa era stata sperimentalmente dimostrata da Manassein e che è stata di recente confermata dal Daddi nei due lavori sul digiuno dei quali abbiamo parlato. Abbiamo visto altresì come il Daddi abbia dimostrato in queste

condizioni avvenire un vero trasporto del grasso dai comuni depositi ai visceri interni.

Per quanto riguarda le intossicazioni, ho dimostrato come le esperienze di varii autori e mie personali conducano alla conclusione che si tratti di una infiltrazione di grasso in elementi precedentemente alterati.

A proposito delle degenerazioni grasse che si riscontrano nelle infezioni ricorderemo che Liebermeister e alcuni clinici le considerarono come dovute alle elevazioni termiche che ad esse si accompagnano. Parecchi lavori sperimentali sono stati fatti per sostenere questa ipotesi. Così, ad es., Litten ha dimostrato che facendo vivere delle cavie in un ambiente in cui l'aria era riscaldata a 35°-40°, si riscontra una degenerazione grassa nel fegato, nei muscoli, ecc. Possiamo osservare da un lato che questa elevazione artificiale della temperatura, non può paragonarsi a quella che si verifica nelle infezioni, e che, d'altra parte, il meccanismo per cui si produce in quest'aria rarefatta dal riscaldamento la degenerazione grassa può essere lo stesso per cui essa si produce in seguito a mancanza di O. Del resto, si può affermare che la degenerazione grassa nelle infezioni non sta in ragione diretta dell'altezza della temperatura, poichè, ad es., vediamo infezioni accompagnate da una febbre intensa e di lunga durata senza una degenerazione grassa apprezzabile, mentre in altri casi troviamo una intensa degenerazione in infezioni a decorso acuto e senza notevoli elevazioni termiche. Tutto ciò induce a pensare che anche nelle infezioni la degenerazione o la infiltrazione grassa dipenda non dalla temperatura elevata, ma da cause tossiche.

Le degenerazioni grasse che si osservano in certe flogosi possono essere spiegate (ad eccezione, forse, di alcune forme infiammatorie croniche tubercolari) pensando ad una causa tossica la cui natura peraltro non è ancora dimostrata, anzichè ad un minor afflusso di sangue.

Gli effetti che la degenerazione grassa provoca sulla funzione degli organi che ne sono colpiti sono talora gravi: basta pensare che, ad esempio nell'atrofia gialla acuta del fegato questi danni possono equivalere perfino alla abolizione della glandola stessa, e che nel cuore possono essere causa perfino della rottura spontanea di quest'organo. Data però la dimostrazione della origine esogena del grasso nei processi degenerativi, noi possiamo con fondamento supporre che questi danni per la funzione siano legati alle alterazioni cellulari che precedono la comparsa del grasso, e che, come abbiam visto, consistono nel rigonfiamento torbido e nella cariolisi o carioressi e possono terminare colla necrosi degli elementi.

*
* *

La interpretazione che si può dare della infiltrazione di grasso in elementi alterati o normali è varia. Mi pare però che sulla base dei fatti sperimentali dai quali risulta essere lo stesso il meccanismo per cui il grasso entra negli elementi normali e in quelli che sono in preda ad alterazioni regressive ed essere la stessa la origine del grasso, si possa con certezza escludere il significato che attribuisce Virchow alla comparsa di grasso negli elementi degenerati: che non si possa cioè considerare questo grasso come un prodotto della metamorfosi regressiva dei proteici del protoplasma.

Si tratta invece di un prodotto che dai depositi del grasso viene ad essere portato in maggior quantità agli organi che degenerano per la via dei vasi linfatici e successivamente dei vasi sanguigni. Possiamo quindi supporre che gli elementi in condizioni speciali nel caso della infiltrazione o per alterazioni che li hanno colpiti, nel caso della degenerazione, non siano capaci di utilizzare queste quantità di grasso infiltrato e che quindi esso si depositi e resti « in situ. »

Possiamo anche immaginare che in speciali condizioni gli elementi alterati o normali si carichino di una maggior copia di grasso. Varie ragioni anzi militano, a parer mio, in favore di questa ipotesi che è, in fondo, teleologica. Prima di tutto il fatto che il grasso rappresenta un prodotto di risparmio che viene utilizzato dall'organismo al bisogno. Ora molte delle cause in cui si produce tanto la infiltrazione quanto la degenerazione grassa, sono appunto quelle che rendono necessaria la utilizzazione di questo materiale di risparmio: il diminuito scambio gassoso, lo stato anemico generale o locale, la iponutrizione e il digiuno.

Altre cause che agiscano con un meccanismo simile potranno essere messe in luce da ulteriori studii sui processi ossidativi in quelle intossicazioni, che sono capaci di produrre degenerazione grassa.

Un'altra prova importante che tende a far considerare il grasso non come un prodotto disintegrativo, ma come un elemento reintegrativo, è il fatto che il grasso si accumula proprio negli organi di grande importanza funzionale, e nelle parti di questi organi che più lavorano.

*
* *

Esposto brevemente il significato che può attribuirsi alla infiltrazione del grasso, dobbiamo ora cercare di stabilire se vi siano caratteri differenziali che ci permettano di distinguere la degenerazione dalla infiltrazione grassa, per poi definire la degenerazione grassa.

Abbiamo visto dalla critica che abbiamo fatto dei caratteri differenziali stabiliti da Virchow come l'unico che abbia veramente valore sia quello delle alterazioni cellulari che si riscontrano nella degenerazione grassa. Il reperto di tali alterazioni è costante, anzi, come ha notato Lubarsch, esse precedono cronologicamente la infiltrazione del grasso. Dobbiamo dunque ammettere che questo sia l'unico carattere differenziale di indiscutibile valore.

A questo si può aggiungerne un altro che è in diretta dipendenza da esso; la « functio laesa ». Questo carattere può, sino ad un certo punto, avere un valore clinico anche durante la vita e potrà servire qualche volta, nei casi di dubbio, quando si conosca la storia clinica a differenziare « post mortem » i due processi. Così per citare un esempio, trovando la presenza di grasso nel rene, potremo avere un criterio di un certo valore per pensare che si tratti di degenerazione ovvero di infiltrazione, sapendo se, durante la vita, eravi o no albuminuria.

Possiamo dunque definire la degenerazione grassa nei termini seguenti:

« La degenerazione grassa è un processo patologico nel quale, in ele-
« menti già alterati da cause svariate, avviene un trasporto di grasso dai
« depositi del corpo o dagli alimenti ».

« La infiltrazione grassa è un processo fisiologico nel quale in elementi
« normali avviene un trasporto di grasso dai depositi del corpo o dagli
« alimenti e che decorre, entro certi limiti, senza alterazioni funzionali. »

Non è necessario quindi creare neologismi per indicare questi due diversi processi: le antiche denominazioni possono essere conservate, ad eccezione di quella di « metamorfosi » la quale contiene in sè il peccato d'origine di considerare il grasso come un prodotto di trasformazione dell'albumina. Potremo tuttavia chiamare la così detta degenerazione: « infiltrazione degenerativa », e la infiltrazione « infiltrazione grassa fisiologica. »

* * *

Nello studio della degenerazione grassa, e più particolarmente per la questione relativa all'origine del grasso dall'albumina, ho mantenuto sempre il più assoluto riserbo per tutti quei processi fisiologici e patologici in cui possono entrare in campo le attività biologiche dei microrganismi. Per tutti questi processi non abbiamo infatti sufficienti prove nè per ammettere, nè per escludere tale derivazione del grasso dall'albumina.

È noto come fra i componenti normali dei microrganismi si trovano dei grassi che possono avere anche una composizione differente: così, ad es., quelli contenuti nel bacillo della difterite sono grassi a punto di fusione basso per la prevalenza in essa della trioleina, mentre quelli che si trovano

contenuti nei bacilli tubercolari hanno, secondo le ricerche di Hammerschlag, un punto di fusione alto, tantochè pare risultino prevalentemente di tristearina e tripalmitina.

Non è ancora nota però l'origine di questi grassi e tanto meno è noto se essi possano formarsi dall'albumina. Si può anzi aggiungere che Kellner, da una serie di ricerche fatte intorno al contenuto in grasso degli stessi formaggi prima e dopo l'invecchiamento, ha potuto concludere che non solo non vi è mai aumento quantitativo di grasso, ma che anzi in qualche caso potè osservare una leggera diminuzione.

Le ricerche di Cramer hanno dimostrato la possibilità che i batteri producano del grasso dagli idrati di C, perchè egli ha visto raddoppiarsene la quantità coltivando gli stessi batteri in terreni ricchi di glucosio. Non sono state fatte, ch'io sappia, ricerche analoghe in terreni ricchi di albumina, quindi ho creduto necessario mantenere il più stretto riserbo per quanto riguarda i processi che si verificano in presenza di microrganismi.

È questo uno studio che mi propongo di fare, per portare un nuovo contributo, per quanto modesto, alle conoscenze relative all'origine del grasso nei processi degenerativi, ed anche in condizioni fisiologiche.

1. Ackermann. Citato da Lubarsch. V. Ergebnisse d. Allgem. Pathologie 1896, vol. II, pag. 634.
2. Altmann. *Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen.* Leipzig, 1894.
3. Bauer. *Der Stoffumsatz bei der Phosphorvergiftung.* Zeitschrift für Biologie, vol. VII, pag. 63.
4. Bauer. *Ueber die Eiweisszersetzung bei Phosphorvergiftung.* Zeitschrift für Biologie, vol. XIV, pag. 527.
5. Benecke. *Ueber Fettembolie.* Verhandl. des Gesellsch. deutsch. Naturf. und Arzte. Parte II, 2° fasc., pag. 4.
6. Bichat. Citato da Strassmann.
7. Bottazzi. Chimica Fisiologica, vol. I. Milano 1898.
8. Burmeister. *Beiträge zur Histogenese der acuten Nierenentzündungen.* Virchow's Archiv, vol. 137, pag. 405.
9. Blondeau. *Étude chimique du fromage de Roquéfort.* Ann. de chimie de phys., 1864, vol. I, pag. 208.
10. Carini. *Contributo allo studio della metamorfosi grassosa.* Lo Sperimentale, anno 1901, vol. LV, pag. 53.
11. Carbone. *Sull'origine del grasso nei processi degenerativi.* Giornale della Acc. Med. di Torino, vol. XXIV (1895), pag. 263.
12. Caspari. Citato da Tigerstedt.
13. Cazeneuve. *Des phénomènes d'excrétion urinaire sous l'influence du phosphore à dose toxique, etc.* Révue mens. de Méd. et chirurgie, 1884 (IV).
14. Cesaris-Demel. *Della rapida comparsa del grasso negli infarti renali in rapporto dei Bioblasti di Altmann.* Atti della R. Accad. di Sc. di Torino, vol. 24 (1895), pag. 765.

15. CRAMER. Arch. für Hygiene, vol. XVI, pag. 166.
16. CRAMER. *Zur Fettbildung aus Eiweiss bei der Katze.* Münch. med. Wochenschr., 1897, n. 29.
17. DADDI. *Nouvelle méthode pour colorer la graisse dans les tissus.* Arch. ital. de Biologie, vol. XXVI (1896), fasc. I.
18. DADDI. *Sul peso dell'estratto etereo del sangue e della linfa nel digiuno di breve durata.* Lo Sperimentale, anno LXI (1897), pag. 406.
19. DADDI. *Sulle modificazioni del peso dell'estratto etereo del sangue durante il digiuno di lunga durata.* Lo Sperimentale, anno LII (1898), pag. 43.
20. DADDI. *Sull'origine del grasso nell'avvelenamento da fosforo.* Lo Sperimentale, anno LII (1898), pag. 215.
21. ERMAN. *Beitrag zur Kenntniss der Fettwachsbildung.* Citato da STRASSMANN.
22. DUCLAUX. Annales de l'Institut Pasteur, 1888, n. 6, pag. 460.
23. FALCK. *Der inanitielle Stoffwechsel und seine Bedeutung für Pharmakologie und Toxikologie.* Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., vol. VII.
24. GIBBES. Citato da STRASSMAMN.
25. HANSEMANN. *Ueber die Fettinfiltration der Nierenepithelien.* Virchow's Arch., vol. 148, pag. 351.
26. HEFFTER. *Das Lecithin der Leber und sein Verhalten bei der Phosphorvergiftung.* Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., vol. XXVIII, pag. 97.
27. HEIDENHAIN. Vedi Hermann's Handbuch der Physiologie, vol. V, parte I (*Absonderungsvorgänge*). Leipzig, 1883.
28. HENRIQUES e HANSEN. Citato da TIGERSTEDT.
29. HOFMANN. *Ueber einige Leichenerscheinungen.* Wiener med. Presse, 1890, n. 37-38, e Verhandl. des X. intern. med. Kongr. zu Berlin, 1890.
30. HOFMANN. *Die Uebergang vom Nahrungsfett in die Zellen des Thierkörpers.* Zeitschrift f. Biologie, vol. VIII, (1872), pag. 153.
31. F. HOPPE. (SEYLER) *Untersuchungen über die Bestandtheile der Milch und ihre nächsten.* Zersetzungen, Virchow's Arch., vol. XVI, (1859), pag. 447.
32. JACKSCH. *Die Vergiftungen* (NOTHNAGEL: Specielle Pathologie und Therapie), Wien, 1897.
33. JUCKUFF. *Die Verbreitungsart subcutan beigebrachter Flussigkeiten in thierischen Organismus.* Arch. f. Exper. Path. u. Pharm., vol. XXXII.
34. KAISERLING und ORGLER. *Ueber das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Fettmetamorphose.* Virchow's Arch., vol. 167, (1902), fasc. II, pag. 296.
35. KELLNER. *Untersuchungen ueber die Bildung von Fett aus Eiweiss beim Reifen des Käses.* Maly's Jahresber. vol. X, pag. 43.
36. KEMMERICH. *Untersuchungen über die Bildung der Milchfette.* Centralblatt. med. Wissensch. 1866, n. 30, pag. 465. Id., 1867, pag. 417.
37. KRATTER. *Studien über Adipocire.* Zeitschr. f. Biologie, 1880, pag. 455, vol. XVI.
38. KRAUS. *Ueber die Bildung von Fett im thierischen Organismus bei Phosphorintoxikation.* Verhandl. d. deutsch Pathol. Gesell, IV, Tag. (1902), pag. 100.
39. KREHL. *Ein Beitrag zur Fettresorption.* Arch. für Anat. u. Physiologie, 1890.
40. KÜHN. Journ. f. Landwirthsch. 1876 e Landwirthsch. Versuchstat. 1868, X. pag. 418.
41. KÜHN und. FLKISCHER. Landwirtsch. Versuchstat. 1869.
42. LEBEDEFF. *Woraus bildet sich das Fett in Fallen der acuten Fettbildung.* Pflueger's Arch vol. XXI, (1883), pag. XI.
43. LEBEDEFF. *Ueber Ernährung mit Fett.* Zeitschr. Physiol. Chemie, vol. IV, pag. 139.
44. LEO. *Fettbildung und Fetttransport bei Phosphorintoxikation.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, vol. IX, pag. 469.
45. LIEBERMEISTER. Handbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers, cap. IV.
46. LIEBERMANN. *Ueber einige weniger bekannte Bestandtheile des Hühnereies.* Maly's Jahresber., vol. XVI, pag. 23.
47. LIEBERMANN. *Embryo-chemische Untersuchungen.* Pflueger's Archiv, vol. XLIII, pag. 71.

48. LINDEMANN. *Ueber pathologische Fettbildung.* Ziegler's Beiträge, vol. XXIV, pag. 392.
49. LITTEN. *Ueber die Einwirkung erhöhter Temperatur auf den Organismus.* Virchow's Arch., vol. 70, pag. X.
50. LO MONACO. *Effetti dell'avvelenamento lento per fosforo sul ricambio materiale.* Arch. di Farmacologia, vol. IV (1893), pag. 373 e Arch. Ital. de Biol. Vol. XXVIII, pag. 201.
51. LO MONACO. *Lo scambio gassoso respiratorio nell'avvelenamento per fosforo.* Arch. di Farmacologia, vol. I, (1893) pag. 299 e Arch. Ital. de Biol. vol. XIX, pag. 301.
52. LUBARSCH. *Ueber das Vorkommen krystalloider und krystallin.* Virchow's Arch., vol. 145, pag. 316.
53. LUBARSCH. *Fettdegeneration und Fettinfiltration.* Ergebnisse der Allgem. Pathol. Anatomie, 1896, pag. 631.
54. LUCIANI. Trattato di fisiologia dell'uomo. Vol. I, Milano, 1901.
55. LÜDWIG. Vedi Real-Encyklopädie, 1887. Arch. Leichenfett.
56. LUSTIG. Patologia generale. Vol. I, Milano, 1901.
57. LUKJANOW. *Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle.* Leipzig, 1891.
58. MANASSEIN. *Beiträge zur Lehre der Inanition.* Archivio di Botkin, 1867-68.
59. METZNER. *Ueber die Beziehungen der Granula zum Fettansatz.* Arch. f. Anat. u. Physiol., 1890, pag. 376.
60. MUNCK. Arch. für Wissensch. u. prakt. Thierh., 1881.
61. MUNCK e ROSENSTEIN. *Ueber Darmresorption verschiedener Fette aus dem Darmcanal.* Arch. f. Anat. u. Phys., 1890, pag. 376.
62. NAEGELI e LÖEW. *Ueber die Fettbildung bei den niederen Pilzen.* Journ. f. prakt. Chemie, vol. XXI, pag. 97.
63. NERKING. *Ueber Polimanti's Methode der Fettbestimmung.* Pflueger's Arch., vol. 71 (1898), pag. 427.
64. NISSEN. *Ueber das Verhalten der Kerne in der Milchdrüsezellen bei der Absonderung.* Arch. f. mikrosk. Anat., vol. XXVI (1886), pag. 337.
65. ORGLER. *Ueber den Fettgehalt normaler und in regressiver Metamorphose befindlicher Tymusdrüsen.* Virchow's Arch., vol. 167 (1902), fasc. II, pag. 310.
66. PARTSCH. *Ueber den feineren Bau des Milchdrüse.* Breslau, 1880.
67. PERL. *Ueber den Einfluss der Anaemie auf die Ernhärung des Herzmuskels.* Virchow's Arch., vol. 59 (1874).
68. PETTENKOFER e VOIT. *Ueber die Zersetzungsvorgänge im Thierkörper bei Fütterung mit Fleisch.* Zeitschr. f. Biologie, vol. VII, pag. 433.
69. PETTENKOFER e VOIT. Zeitschr. für Biologie, vol. IX, pag. 435.
70. PFLUEGER. *Ueber die Entstehung von Fett aus Eiweiss in Korper der Thiere.* Pflueger's Arch., vol. LI (1892), pag. 229.
71. PFLUEGER. *Die Ernährung mit Kohlenhydraten und Fleisch, oder auch mit Kohlenhydraten allein.* Pflueger's Arch., vol. LII, pag. 239.
72. PFLUEGER. Pflüger's Arch., vol. LXXI (1897).
73. POLIMANTI. *Ueber die Bildung von Fett in Organismus nach Phosphorvergiftung.* Pflueger's Arch., vol. LXXI (1898).
74. PONFICK. *Ueber Fettherz.* Berlin. Klin. Wochenschr. 1873, n. 1-2.
75. RIBBERT. *Ueber die fettige Degeneration der Niere.* Centralbl. f. Allgem. Pathol. (1993).
76. RIBBERT. *Betträge zur pathologische Anatomie der Herzens.* Virchow's Arch., vol. 147, pag. 193.
77. RIBBERT. Lehrbuch d. Pathologische Histologie. II Aufl Bonn, 01.
78. ROSENFELD. *Giebt es eine fettige Degeneration?* Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. in Berlin. Wiesbad., 1897.
79. ROSENSTEIN. *Nierenkrankheiten,* 1886.
80. RÜBNER. *Die Vertretungswerthe der hauptssächlichsten Nährungstoffe in Thierkörper.* Zeitschr. f. Biologie, vol. XIX, pag. 343.

81. RÜBNER. *Calorimetrische Untersuchungen.* Parte I. Zeitschr. f. Biol., vol. XXI, pag. 250. Parte II, id. id., pag. 337.
82. SALKOWSKY. *Zur Kenntniss der Fettwachsbildung.* Berlin, 1891 (v. Maly's Jahresb.).
83. SATA. *Ueber das Vorkommen von Fett in pathologischen Geweben.* Ziegler's Beiträge. vol. XXVIII, pag. 461.
84. SATA. *Ueber das Vorkommen von Fett in der Haut und in einigen Drüsen, der sogenn. Eiweissdrüsen.* Ziegler's Beiträge, vol. XXVII, pag. 555.
85. SCHMITT. *Ueber den Fettgehalt der Thiere nach Phosphorvergiftung.* Inaugural Dissertat. Bonn, 1885.
86. SIMON. Citato dal LUCIANI.
87. SSUBOTIN. *Ueber den Einfluss der Nährung auf die quantitative Zusammensetzung der Milch.* Virchow's Arch. vol. XXXVI (1866) pag. 561.
88. STEINHAUS. *Die Morphologie der Milchsabsonderung.* Arch. f. Anat. und Physiol. 1992.
89. STOLNIKOW. *Vorgange in der Leberzellen insbesondere bei der Phosphorvergiftung.* Arch. f. Anat. u. Physiol. 1887.
90. STORCH. Arch. f. klin. Medicin 1867 vol. II, pag. 264.
91. STRASSMANN. *Lehrbuch der gerichtlichen Medicin.* Stuttgart, 1895 pag. 517.
92. TIGERSTEDT. *Lehrbuch der Physiologie des Menschen.* II Aufl. Leipzig, 1901.
93. WETSCHNER. Ziegler's Beiträge, vol. XXIV (1898).
94. VIRCHOW. *La patologia cellulare.* Prima versione italiana, Milano, 1866.
95. VIRCHOW. *Ueber Adipocirebildung.* Verhandl. der phys. Med., Gesamm. in Wurzburg., vol. II, 1852.
96. VIRCHOW. *Zur Entwickelungsgeschichte des Krebses nebst Bemerkungen über Fettbildung, im Thierischen Körper und pathologische Resorption,* Virchow's Arch., vol. I, pag. 79.
97. VIRCHOW. *Lithopädion.* Verhandl. der phys. Med. Gesamm. in Wurzburg, vol. I.
98. VIRCHOW. *Die Rolle der Gefässe und des Parenchyms in der Entzundung.* Virchow's Arch., vol. 149.
99. VOIT. *Ueber die Verschiedenheiten der Eiweisszersetzung beim Hungern.* Zeitschrift f. Biologie, vol. II, pag. 327.
100. VOIT. Zeitschr. f. Biologie, vol. I. pag. 95.
101. VOIT. *Ueber Fettbildung in Thierkörper.* Zeischr. f. Biologie, vol. V, pag. 79.
102. VOIT. *Versuche über Adipocirebildung.* Münch. Medic. Wochenschrift, 1888.
103. VOIT. V. Hermann's Handbuch.
104. VOIT. *Ueber den Eiweissumsatz bei Zuführ von Eiweiss und Fett, und über die Bedeutung des Fettes.* Zeitschr. f. Biologie, vol. V, pag. 329.
105. ZAWILSKY. Citato dal LUCIANI.
106. ZIEGLER. Trattato di Anatomia patologica, ultima trad. Ital.
107. ZIEGLER e OBOLONSKY. *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Arseniks und des Phosphors auf die Leber und die Nieren.* Ziegler's Beiträge, vol. II, 1887.
108. ZILLNER. *Zur Kenntniss des Leichenwachses.* Citato da STRASMANN.